

TESIS MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

**IMPLEMENTACIÓN DE ESTUDIO MULTIPARAMÉTRICO
DE PROSTATA CON SECUENCIAS DE INTRAVOXEL
INCOHERENT MOTION Y ELASTOGRAFÍA POR
RESONANCIA MAGNÉTICA**

Jhon Jairo Ramírez España

MSc. Daniel Fino

Director

MSc. Sebastián Moguilner MSc. Federico González N.

Co-Director

Co-Director

Diciembre, 2017

Trabajo realizado en el Servicio de Resonancia Magnética
Fundación Escuela de Medicina Nuclear
Mendoza, Argentina

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

Implementación de estudio multiparamétrico de próstata con secuencias de Intravoxel Incoherent Motion y Elastografía por Resonancia Magnética.

Instituto Balseiro, Centro Atómico Bariloche
San Carlos de Bariloche, Argentina

Director:

MSc. Daniel Fino Villamil

Físico Médico, Servicio de Resonancia Magnética

Fundación Escuela de Medicina Nuclear

Mendoza, Argentina

Co-Directores:

Lic. Federico J. González N., MSc

Secretario Departamento de Investigación y Docencia

Lic. Sebastián Moguilner, MSc

Físico Médico, Comisión Nacional de Energía Atómica

Asesores:

Dr. Maximiliano Noceti

Jefe Médico, Servicio de RM

Fundación Escuela de Medicina Nuclear

Mendoza, Argentina

Dr. Andrés Dominguez

Especialista abdomen y pelvis

Fundación Escuela de Medicina Nuclear

Mendoza, Argentina

Lic. Alberto Villagrán

MSc Físico Médico

Comisión Nacional de Energía Atómica

Mendoza, Argentina

Cualquier reproducción total o parcial de este documento debe ser comunicado a la institución y/o estar debidamente referenciado según la normativa de publicaciones científicas que rige en la República Argentina.

Mendoza, Argentina

Diciembre de 2017

A Tathiana, Jhon Andrés y a mis padres.

Enfócate a ser feliz.

Índice general

Índice de figuras	VII
Índice de cuadros	IX
Resumen	1
1. Introducción y Objetivos	3
1.1. Introducción	3
1.1.1. Técnicas MRI orientadas a Abdomen y Pelvis	3
1.1.2. Aspectos Institucionales	4
1.2. Objetivos	5
1.2.1. Objetivos específicos	5
2. Marco Teórico	9
2.1. Fundamentos de MRI	9
2.1.1. Momento magnético	9
2.1.2. Resonancia Magnética Nuclear	10
2.1.3. Magnetización	11
2.1.4. Secuencias de adquisición	17
2.2. Imágenes pesadas por Difusión (DWI)	22
2.2.1. Fundamentos de DWI	22
2.2.2. Modelo de difusión isotrópica	23
2.2.3. Medición de la señal de difusión	24
2.3. Perfusión	27
2.3.1. Elastografía por Resonancia Magnética (MRE)	29
2.4. Glándula prostática	30
2.4.1. Fisiología y Anatomía	30
2.4.2. Cáncer de próstata	32
2.4.3. MRI de próstata	34
3. Intra-Voxel Incoherent Motion (IVIM)	39
4. Metodología	45
4.1. Equipamiento	46
4.2. Sujetos de estudio	47
4.2.1. Criterios de inclusión	47

4.2.2. Criterios de exclusión	47
4.3. Adquisición, Procesamiento y Análisis	48
4.3.1. Protocolo de Adquisición IVIM	48
5. Resultados	53
6. Conclusiones	71
Índice alfabético	75
Abreviaciones	77

Índice de figuras

1.1. Equipo Signa MR/PET 3 Teslas de la FUESMEN.	4
2.1. Esquema del efecto Zeeman con momento angular total $\frac{1}{2}$	10
2.2. Movimiento de precesión del vector $\vec{\mu}$	11
2.3. \vec{M}_z en estado de equilibrio.	12
2.4. Disposición de campos \vec{B}_0 y \vec{B}_1 vistos desde un sistema de referencia de laboratorio.	13
2.5. Aplicación de pulso RF y posterior relajación de \vec{M}	13
2.6. Efecto off-resonance	14
2.7. Relajación transversal de la magnetización.	15
2.8. Seguimiento temporal del proceso de excitación y relajación del vector \vec{M}	16
2.9. (a) Esquema de relajación de \vec{M} , (b) valores de tiempos de relajación de algunos tejidos.	16
2.10. gráfica señal FID.	17
2.11. Niveles de gris en imágenes potenciadas en T_1 , T_2 y DP.	17
2.12. Configuración de bobinas de gradiente para un corte axial	18
2.13. Esquema del gradiente de selección de slice	18
2.14. G_ω y G_ϕ aplicados sobre la muestra.	19
2.15. Diagrama de secuencia SE.	19
2.16. Diagrama de secuencia EPI-SE.	20
2.17. Esquema de una secuencia GRE clásica.	21
2.18. Desplazamiento molecular en función del tiempo en un medio homogéneo y libre de barreras.	22
2.19. DWI en secuencias espín-eco y eco gradiente	25
2.20. Modelo de perfusión mas común usado en la técnica IVIM.	27
2.21. Gráfica de resultados de perfusión con contraste en T_1	27
2.22. Resultado de una adquisición DCE de próstata.	28
2.23. Esquema ilustrativo de equipo de MRE.	29
2.24. Imágen de confianza indicando el puntillado.	29
2.25. Imagen wT_2 de próstata.	30
2.26. Imagen axial MRI wT_2 mostrando regiones de la próstata.	31
2.27. Vista coronal y sagital de la próstata.	31
2.28. Porcentaje de muertes por pCA por edades.	32
2.29. Número de nuevos casos y defunciones por cada 10^5 hombres.	32
2.30. Tendencias de mortalidad específica por pCA en Argentina.	33
2.31. Mortalidad por pCA en jurisdicciones de argentina en el año 2014.	33
2.32. MRI de próstata potenciadas en T_1 y T_2	34
2.33. Imágenes MPMRI.	35

3.1. Modelo de un tejido biológico	39
3.2. Gráfica de la atenuación IVIM vs el factor de gradiente b	40
3.3. Procedimiento para la separación de difusión y perfusión.	41
4.1. Diagrama ilustrativo de la metodología seguida en el desarrollo del trabajo.	45
4.2. Equipos utilizados en el trabajo para la adquisición de las imágenes.	46
4.3. Posicionamiento del paciente, disposición de la bobina UAA y bomba de aplicación de contraste. Se intenta ubicar la zona de la próstata del paciente en el centro del magneto principal con el fin de obtener el campo más homogéneo posible. Imagen obtenida de FUESMEN.	46
4.4. Entorno gráfico del programa diseñado para el análisis IVIM.	48
4.5. Plataforma GE, selección de volumen de estudio. Imagen obtenida de la consola.	49
4.6. Generación y almacenamiento de la matriz IVIM.	49
4.7. Sección del programa creada para análisis de un punto en particular.	50
5.1. Imágenes de corte axial prostático, paciente 1.	55
5.2. Imágenes de corte axial prostático, paciente 2.	56
5.3. Imágenes de corte axial prostático, paciente 3.	57
5.4. Imágenes de corte axial prostático, paciente 4.	58
5.5. Imágenes de corte axial prostático, paciente 5.	59
5.6. Imágenes de corte axial prostático, paciente 6.	60
5.7. Imágenes de corte axial prostático, paciente 7.	61
5.8. Imágenes de corte axial prostático, paciente 8.	62
5.9. Imágenes de corte axial prostático, paciente 9.	63
5.10. Imágenes de corte axial prostático, paciente 10.	64
5.11. Imágenes de corte axial prostático, paciente 11.	65
5.12. Imágenes de corte axial prostático, paciente 12.	66
5.13. Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 3.	67
5.14. Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 4.	67
5.15. Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 8.	67
5.16. Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 12.	68
5.17. Umbrales de R^2 de los sujetos de estudio.	69

Índice de cuadros

2.1. Tabla de frecuencias de Larmor.	11
2.2. Porcentajes en el diagnostico y supervivencia de los diferentes estadíos del pCA.	32
5.1. Datos de los pacientes estudiados mediante la técnica IVIM.	54
5.2. Intensidad por zona prostática, paciente 1.	55
5.3. Promedios IVIM paciente 1. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	55
5.4. Intensidad por zona prostática, paciente 2.	56
5.5. Promedios IVIM paciente 2. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	56
5.6. Intensidad por zona prostática, paciente 3.	57
5.7. Promedios IVIM paciente 3. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	57
5.8. Intensidad por zona prostática, paciente 4.	58
5.9. Promedios IVIM paciente 4. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	58
5.10. Intensidad por zona prostática, paciente 5.	59
5.11. Promedios IVIM paciente 5. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	59
5.12. Intensidad por zona prostática, paciente 6.	60
5.13. Promedios IVIM paciente 6. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	60
5.14. Intensidad por zona prostática, paciente 7.	61
5.15. Promedios IVIM paciente 7. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	61
5.16. Intensidad por zona prostática, paciente 8.	62
5.17. Promedios IVIM paciente 8. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	62
5.18. Intensidad por zona prostática, paciente 9.	63
5.19. Promedios IVIM paciente 9. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	63
5.20. Intensidad por zona prostática, paciente 10.	64
5.21. Promedios IVIM paciente 10. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	64
5.22. Intensidad por zona prostática, paciente 11.	65
5.23. Promedios IVIM paciente 8. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	65
5.24. Intensidad por zona prostática, paciente 12.	66
5.25. Promedios IVIM paciente 12. D y D^* en ($\times 10^{-3} mm^2/s$) y f en (%)	66
5.26. Matriz de confusión de los valores de D predichos con el modelo IVIM comparados con los mpMRI.	68
5.27. Matriz de confusión de los valores de f predichos con el modelo IVIM comparados con los mpMRI.	68
5.28. Matriz de confusión de los valores de D^* predichos con el modelo IVIM comparados con los mpMRI.	69

Resumen

Las técnicas de imagenología por resonancia magnética (MRI) basadas en cuantificar la difusión del agua (DWI) se han convertido en las modalidades más confiables para el diagnóstico de patologías en la próstata. La DWI y sus mapas derivados de coeficientes de difusión aparente (ADC) vienen acompañados por otros estudios que complementan el análisis prostático. Entre los principales estudios complementarios se encuentran las imágenes wT2 y las Dynamic Contrast Enhanced (DCE), estas últimas miden la perfusión potenciadas por un material de contraste basado en gadolinio GBCA (Gadolinium-based Contrast Agents), el cual tiene ciertas restricciones en personas con problemas renales.

Este trabajo consistió en implementar una técnica que obtiene a partir de la DWI imágenes de difusión y perfusión de la próstata sin la necesidad de aplicar GBCA, esta técnica se denomina IVIM (Intra-Voxel Incoherent Motion) y se basa en separar por medio de un modelo biexponencial la componente de la difusión molecular de la fracción de sangre circulando por los capilares, obteniendo coeficientes de difusión molecular pura (D), valores de las fracciones de sangre perfundiendo en los capilares (f) y el coeficiente de pseudodifusión (D^*). Los resultados fueron comparados cualitativamente con las técnicas convencionales por medio de matrices de confusión y se demostró la validez del modelo en la diferenciación de tejido normal especialmente con el tumoral. Se obtuvieron grados de acierto del 100 % al comparar los mapas D con los DWI (ADC), 70 % al comparar mapas f con la DCE y un 50 % de aciertos al comparar los D^* con la DCE. Se implementó la modalidad de elastografía por resonancia magnética (MRE) la cual complementó los resultados obtenidos con la técnica biexponencial, logrando resultados prometedores teniendo presente que es una técnica que recién demostró sus primeras aplicaciones clínicamente avaladas el año pasado.

Capítulo 1

Introducción y Objetivos

1.1. Introducción

El cáncer de próstata (pCA) es el que más afecta a los hombres (después del CA de piel), el cual puede tratarse con éxito si se detecta tempranamente (ACS, 2017). Según un estudio del National Cancer Institute (2017), el número de muertes por pCA entre el 2010 y el 2014 en Estados Unidos fue de 20.1 por cada 10^5 hombres y se estima que en el 2017 se presenten 26730 muertes. En Argentina, datos suministrados por el Ministerio de Salud de la Nación en colaboración con la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS, 2016) muestran que los índices de mortalidad a causa de este tipo de cáncer han ido disminuyendo desde el 2008 a una tasa de cambio del 4 %, mostrando una tasa bruta de muertes a nivel nacional por cada 10^5 hombres de 17.73, siendo Misiones con 18.48 la provincia que registró la mayor cantidad de muertes. En vista de estos índices, se buscan nuevas alternativas diagnósticas que logren un diagnóstico más temprano y preciso del pCA y mejorar la sobrevida del paciente. Entre las técnicas más utilizadas para este fin, la imagenología por resonancia magnética (MRI) se ha convertido en una de las principales armas a la hora de identificar tempranamente anormalidades de este tipo. El protocolo utilizado en MRI para estudiar la glándula prostática se basa en aplicación de varias técnicas anatómicas y funcionales, entre ellas se encuentran las que usan materiales paramagnéticos de contraste como el gadolinio para identificar vascularización de un posible tumor. Debido a que el uso de un material de contraste trae ciertas limitaciones en pacientes con insuficiencia renal y que además, de acuerdo al estudio realizado por Mansouri (2016), el 19.1 % de los accidentes ocurridos en MRI en centros médicos se debieron a efectos adversos causados por los materiales de contraste siendo éste el segundo tipo de accidente más común, por ello se pretende buscar nuevas técnicas capaces de realizar mediciones de perfusión sin necesidad de gadolinio.

1.1.1. Técnicas MRI orientadas a Abdomen y Pelvis

Las técnicas de MRI utilizadas convencionalmente para el estudio de órganos y tejidos de la región abdominopélvica son las secuencias anatómicas pesadas en T_1 , T_2 y las funcionales: Diffusion Weighted Image (DWI), Dynamic Contrast Enhanced (DCE), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) y la Magnetic Resonance Elastography (MRE). La secuencia ponderada en T_1 utiliza la señal producto de la relajación longitudinal de los espines de la muestra, se utiliza para identificar hemorragias, patologías óseas (tumores, metástasis, fracturas, artrosis) y es muy útil a la hora de delinear regiones. La secuencia pesada en T_2 aprovecha la relajación transversal de los espines y es empleada para definir y orientar el proto-

colo que se realizará ya que permite diferenciar generalidades del área de interés; así, permite definir áreas patológicas y descarta variantes anatómicas normales o patología benigna. Las técnicas DCE se utilizan para analizar la perfusión utilizando la inyección endovenosa de material de contraste basado en Gadolinio (Gd) o GBCA (Gadolinium-based Contrast Agents), moléculas que disminuyen el tiempo de relajación T_1 del tejido circundante. Las técnicas DWI cuantifican la difusión o movimiento aleatorio (Browniano) de las moléculas de agua en el organismo que es propio de su agitación térmica y debido a su alta sensibilidad y especificidad en estas regiones, esta técnica tiende a terminar de definir el diagnóstico por MRI. A partir de la DWI se derivan los mapas de coeficientes de difusión aparente (ADC) los cuales son una medida directa vóxel a vóxel de la constante de difusión de la muestra. En el caso particular de la próstata, según el Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS, 2015), la DWI es la mejor técnica para la identificación de anomalías en este órgano glandular. Teniendo en cuenta lo anterior se ha optado por buscar nuevas alternativas que se desprendan de la DWI y que logren generar resultados iguales o mejores en el diagnóstico de anomalías, especialmente el pCA. Entre las nuevas propuestas se encuentra la Intra-Voxel Incoherent Motion (IVIM) la cual es una técnica que a partir de la información generada por la DWI es capaz de obtener mapas de difusión pura y de perfusión por separado sin la necesidad de utilizar GBCA, siendo apta para pacientes a quienes no se les puede administrar contraste endovenoso.

1.1.2. Aspectos Institucionales

El presente trabajo, enfocado en el estudio de patologías de la próstata por medio de MRI fue realizado en la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN) quienes, a partir de su experiencia y trayectoria en el diagnóstico y tratamiento de patologías abdominopelvianas, se han convertido en un centro de investigación reconocido y referente para otras instituciones de la Provincia.

La implementación de la MRE en próstata en FUESMEN (actualmente solo se emplea a nivel hepático) y de la técnica IVIM a partir de la modificación de la actual secuencia DWI, podrían mejorar la caracterización tisular del área prostática a tal punto de inducir la reevaluación del empleo de la técnica DCE que no solo incrementa el riesgo de incidentes en un estudio de MRI, también aumenta sustancialmente su costo ya que en un estudio multiparamétrico estándar de próstata el kit de bomba más el material de contraste significan aproximadamente el 35 % del



Figura 1.1: Equipo Signa MR/PET 3 Teslas de la FUESMEN.

costo total del estudio. Para evaluar la efectividad del modelo que se pretende implementar se requiere de un trabajo interdisciplinario a cargo del personal médico especializado en abdomen y pelvis, técnico y físico médico de la FUESMEN que garanticen la credibilidad y confiabilidad de los resultados.

En lo que respecta a los sujetos (o voluntarios) del presente estudio de investigación, se garantiza el cumplimiento de todos los aspectos éticos en investigación en seres humanos instaurado por la legislación

Nacional y Provincial. A nivel nacional se ha acatado con lo establecido por el Ministerio de Salud de la Nación (resolución 1480 del 2011) a través del código civil y comercial (ley 26994) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T) de acuerdo a las resoluciones 5360 de 1997, 1067 del 2008, 6550 del 2008 y sus actualizaciones 6677 del 2010, 4008 y 4009 del 2017. A nivel de la provincia de Mendoza, se ha cumplido con lo establecido por la Dirección de Investigación Ciencia y Técnica (DICyT) a través de la resolución provincial 2583 del 2009, 2334 del 2010, sus actualizaciones 1227 del 2010 incluyendo la actualización 1252 del 2017. A nivel procedimental, se hizo el registro de la investigación en salud (RePRIS, código de registro EC600) con el aval del comité de ética del Centro Oncológico de Integración Regional ([COIR, 2017](#)).

1.2. Objetivos

Con base a las aspiraciones y perspectivas futuras que ha establecido la FUESMEN, se inició el presente proyecto dirigido a la optimización del protocolo multiparamétrico de próstata por MRI (mpMRI). El objetivo general de esta tesis es mostrar las ventajas que representaría la implementación y estandarización de secuencias funcionales y moleculares para el análisis celular y tisular basadas en el modelo biexponencial IVIM mediante el estudio de la difusión y la perfusión en la próstata sin la necesidad de usar materiales de contraste y además que se contemple la posibilidad de implementar esta técnica a órganos y tejidos a nivel de abdomen y pelvis.

1.2.1. Objetivos específicos

- Estudio de los fundamentos físicos y biológicos a nivel celular y tisular del modelo IVIM.
- Implementación computacional del modelo IVIM y programación en consolas de los equipos Philips Achieva 1.5T y GE Signa PET/MR 3T.
- Estudio y comparación del modelo matemático IVIM con el modelo estándar DWI.
- Analisis de similitudes y diferencias de la secuencia IVIM con el modelo DWI.
- Comparación cualitativa de las imágenes obtenidas con la técnica IVIM e imágenes ADC, DWI, DCE estándar de próstata obtenidas con los equipos Philips Achieva 1.5T y GE Signa PET/MR 3T.
- Implementación de la técnica MRE en próstata en el equipo GE Signa 3T.

Bibliografía

- American Cancer Society (2017). Cáncer de próstata. Disponible en la dirección: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>
- Chatfield, M (2015). Prostate Imaging - Reporting and Data System PI-RADS. (American College of Radiology., USA).
- COIR (2017). Comité de investigación en salud. http://www.coir.org.ar/?page_id=2488
- DEIS (2016). Ministerio de salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS. (SIVER/INC., Argentina).
- Mohammad Mansouri, MD, Shima Aran, MD, Harlan B. Harvey, MD, JD, Khalid W. Shaqdan, MD, and Hani H. Abu Judeh, MD* (2016). Rates of Safety Incident Reporting in MRI in a Large Academic Medical Center. *J. Magn. Reson. Imaging* 2016;43:998–1007.
- National Cancer Institute (2017). *Surveillance, Epidemiology, and Results Program*. Disponible en la dirección web: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Fundamentos de MRI

La MRI es la aplicación clínica del fenómeno de resonancia magnética nuclear (NMR). La NMR, fenómeno físico por el cual los núcleos atómicos con un número impar de protones (Z) y/o un número impar de neutrones (N) pueden absorber selectivamente energía de radiofrecuencia (RF) al ser colocados bajo un campo magnético, fue descrita y medida por primera vez por el físico Isidor Rabi (Universidad de Columbia) utilizando haces de LiCl en 1938; este trabajo fue galardonado con el Premio Nobel en 1944. Dos años más tarde, los físicos E. Purcell de Harvard y F. Bloch de Stanford por separado y con una diferencia de un par de semanas, aplican la resonancia en materia condensada refinando la técnica usada en agua líquida y sobre cera de parafina respectivamente; Bloch y Purcell demostraron que determinados núcleos bajo influencia de campos magnéticos intensos pueden absorber RF y generar a su vez una señal capaz de ser captada por una antena receptora. Al igual que Rabi, recibieron el Premio Nobel de física en 1952.

Durante la década de los 70's, el estadounidense Paul Lauterbur empieza a aplicar el principio de NMR para la creación de imágenes de estructuras internas de animales. En el año 1975 se logra la primera sección transversal de un órgano humano (un dedo índice) y en 1977 se termina la construcción del primer escáner de MRI para uso en humanos, proyecto dirigido por el médico y físico Raymond V. Damadian de la fundación FONAR. Para el año 2003, Lauterbur y el británico Peter Mansfield ganan el premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus contribuciones en el campo de la MRI. Esta técnica de adquisición junto con el desarrollo de la tomografía por Hounsfield y Cormack hicieron de esta disciplina la técnica radiológica no invasiva gold standar en lo que refiere a tejidos blandos.

En esta sección se explican los conceptos físicos más relevantes acerca de MRI; una introducción cuántica, el fenómeno de magnetización asociado a tiempos de relajación de los distintos tejidos, las Ecuaciones de Bloch y parámetros de adquisición. Estos conceptos serán de utilidad en capítulos posteriores junto a los temas específicos asociados a la glándula prostática y a las secuencias de adquisición utilizadas para su estudio, por ende, la segunda parte de este capítulo está enfocada en MRI de próstata.

2.1.1. Momento magnético

Los nucleones (neutrones y protones) del núcleo atómico cuentan con un momento angular total \vec{J} , resultante de la suma vectorial del momento angular orbital total \vec{L} y del espín total \vec{S} y cuya magnitud viene dada por (Levitt, 2008):

$$J^2 = j(j+1)\hbar, \quad (2.1)$$

donde j es un número cuántico que puede ser entero o semientero y $\hbar = 1.055 \cdot 10^{-34}$ J s. A su vez, las componentes de \vec{J} (J_x, J_y, J_z) vienen expresadas en términos del número cuántico magnético m_j el cual puede tomar $2j+1$ valores en el intervalo $[-j, j]$, así,

$$m_j = -j, -j+1, \dots, j, j-1, j.$$

Al igual que J , los momentos angulares \vec{L} y \vec{S} se asocian a los números cuánticos l, m_l, s y m_s respectivamente. Al aplicar las reglas de suma de momentos angulares se obtienen los posibles valores de j en función de l y s , por tanto

$$j = |l-s|, |l-s|+1, \dots, l+s-1, l+s, \quad (2.2)$$

lo cual confirma que el momento angular total está cuantizado. Los diferentes estados de un núcleo dependerán de los diferentes arreglos de sus nucleones, es decir, de los valores j . Los estados excitados del núcleo son transitorios y tienden a regresar o decaer a su estado energético fundamental. Un núcleo con momento angular \vec{J} posee un momento magnético $\vec{\mu}$ dado por la expresión^I:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J}, \quad (2.3)$$

donde γ es la razón giromagnética, es propia para cada núcleo y su valor se determina experimentalmente; para el núcleo de hidrógeno (protón) es $\gamma = 267.5 \text{ rad } \mu\text{s}^{-1} \text{ T}^{-1}$. De esta forma, como cada núcleo tiene su propio espectro energético, es posible identificarlo a través de la detección de la relajación posterior a una excitación determinada.

2.1.2. Resonancia Magnética Nuclear

El fenómeno físico de la resonancia magnética consiste en la interacción entre el momento magnético $\vec{\mu}$ y un campo magnético externo \vec{B}_0 , la interacción está descrita por el Hamiltoniano^{II}:

$$\mathbf{H} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0. \quad (2.4)$$

La presencia del campo magnético externo \vec{B}_0 genera un desdoblamiento en los niveles de energía haciendo que las partículas puedan encontrarse en nuevos estados de energía (Efecto Zeeman). Teniendo en cuenta que en el estado fundamental de los protones $\vec{J} = \vec{S}$ con $m_s = \frac{1}{2}$, sus posibles energías de interacción son: (fig. 2.1, el estado en sentido del campo magnético corresponde al de menor energía).

$$E = \begin{cases} E_+ = -\frac{\gamma\hbar B_0}{2} & \text{En el mismo sentido de } \vec{B}_0 \\ E_- = \frac{\gamma\hbar B_0}{2} & \text{En sentido opuesto de } \vec{B}_0 \end{cases}. \quad (2.5)$$

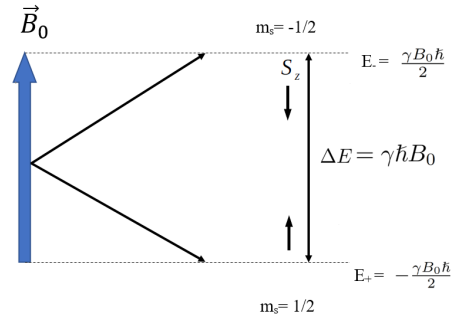


Figura 2.1: Desdoblamiento de niveles de energía debido a la interacción de los protones con el campo magnético B_0 .

^IEl espín nuclear es definido como momento magnético de un núcleo en su estado fundamental.

^{II}El Hamiltoniano es una función escalar a partir de la cual pueden obtenerse las ecuaciones de movimiento de un sistema clásico y cuántico.

La energía liberada ó necesaria para pasar de un estado energético a otro se muestra en la siguiente ecuación:

$$\Delta E = \hbar\omega_0 = E_- - E_+ = \gamma\hbar B_0, \quad (2.6)$$

donde $\omega_0 = \gamma B_0$ es conocida como la Frecuencia de Larmor (frecuencia angular). Clásicamente y producto de un análisis cuántico y clásico, la orientación del vector $\vec{\mu}$ respecto al campo magnético externo se representa a través de un movimiento de precesión (fig. 2.2) con frecuencia igual a la de Larmor (Gili, 2003).

Los núcleos cuyo número de protones o neutrones es impar, que están en presencia de un campo magnético externo \vec{B}_0 y son excitados con RF, emitirán energías que serán propias de su núcleo una vez finalice la estimulación con radiación electromagnética, así, tienen una “huella única” y pequeñas variaciones en esta huella permitirán caracterizar el ambiente químico en el que se encuentran a partir del apantallamiento de \vec{B}_0 que sus macromoléculas generaron.

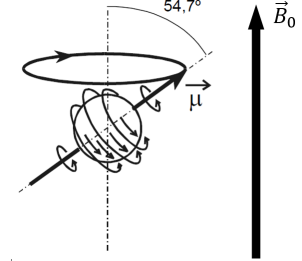


Figura 2.2: Movimiento de precesión de $\vec{\mu}$ alrededor de \vec{B}_0 . Imagen tomada de Gili (2003).

Entre los núcleos de mayor importancia biológica (CHONPS: carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre) y con espín $\frac{1}{2}$, se encuentran el ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P y el ^1H . En MRI el ^1H es el núcleo más utilizado por ser el elemento más abundante en el cuerpo humano (se encuentra en la molécula de agua y éstas conforman aproximadamente el 75 % de la masa del cuerpo humano), gracias a esto se puede obtener información de gran parte de los tejidos del organismo. Algunos valores de $\omega_0/2\pi$ se muestran en la tabla 2.1.

Nucleido	$\omega_0/2\pi$ (MHz)
^1H	127.74
^{19}F	120.15
^{31}P	51.72
^{23}Na	33.78
^{15}N	12.96
^{13}C	32.13

Cuadro 2.1: Valores de $\omega_0/2\pi$ para distintos nucleídos a campos magnéticos de 3T. Datos tomados de Sprawls (2000).

2.1.3. Magnetización

Como se mencionó anteriormente, una característica de cada núcleo es su momento magnético $\vec{\mu} = \gamma\vec{S}$; ahora bien, si se considera un conjunto de N núcleos, es conveniente considerar una variable macroscópica que reúna información de todos estos momentos magnéticos; esta variable es conocida como Magnetización (\vec{M}) y se define como:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i, \quad (2.7)$$

donde V es el volumen de la muestra. \vec{M} se puede dividir en dos componentes: componente longitudinal (la cual se orienta convencionalmente en la dirección \hat{z} o de \vec{B}_0) $\vec{M}_{\parallel} = \vec{M}_z$ y transversal $\vec{M}_{\perp} = \vec{M}_x + \vec{M}_y$ o perpendicular al campo \vec{B}_0 , así, $\vec{M} = \vec{M}_{\parallel} + \vec{M}_{\perp}$.

La naturaleza de este sistema cuántico basado en el contacto térmico entre la red y los espines así como sus interacciones (espín-red, espín-espín), permite utilizar la distribución de Boltzmann^{III} para

^{III}Es una distribución de probabilidad de los estados de energía de un conjunto de muchas partículas asociada a la

establecer la cantidad de núcleos paralelos al campo N_{UP} y antiparalelos N_{DOWN} . Como \vec{M} alcanza equilibrio térmico en dirección del campo, existirán mas núcleos en la posición menos energética (UP) (Villagrán, 2015), así

$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = e^{\Delta E / \kappa_B \Theta}, \quad (2.8)$$

donde κ_B es la constante de Boltzmann, Θ es la temperatura absoluta y ΔE viene dado por la expresión 2.6. En el uso clínico, debido a las temperaturas corporales, $\Delta E \ll \kappa_B \Theta$; así, se puede aproximar la expresión 2.8 a la ecuación:

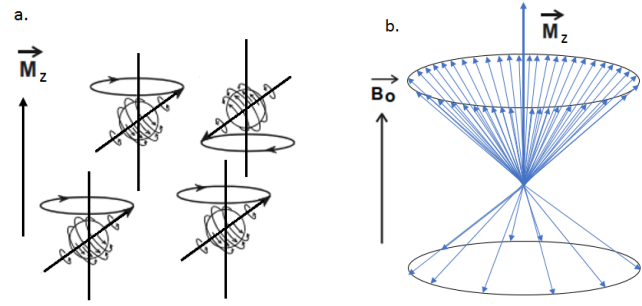
$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = 1 + \frac{\Delta E}{\kappa_B \Theta}, \quad (2.9)$$

donde se establece una diferencia muy pequeña entre la cantidad de protones N_{UP} de los N_{DOWN} (con un exceso de protones N_{UP} respecto a N_{DOWN} de 1 por cada 10^6 , Gili (2003)) pero lo suficientemente grande para que se genere una diferencia entre N_{UP} y N_{DOWN} medible (fig. 2.3b). Teniendo en cuenta que la magnetización neta M_0 está en dirección del campo magnético principal y que la magnitud de la componente longitudinal del momento magnético es $\frac{1}{2}\gamma\hbar$, la magnetización en equilibrio será:

$$M_z = M_0 \simeq \frac{1}{4}\rho_0 \frac{\gamma^2 \hbar^2}{k\Theta} B_0, \quad (2.10)$$

donde ρ_0 es la densidad protónica. El

sistema al estar en contacto con su entorno y con el campo \vec{B}_0 , alcanza el equilibrio termodinámico que perdurará siempre y cuando el campo esté presente; un esquema de esta situación se muestra en la figura 2.3a.



(a) Sistema de partículas orientadas en la dirección del campo aplicado $\vec{B}_0 = B_0 \hat{z}$. (b) \vec{M}_z de una unidad de volumen a partir de la suma vectorial de los $\vec{\mu}$ nucleares.

Figura 2.3: \vec{M}_z en estado de equilibrio. Imagen tomada y adaptada de la referencia Gili (2003).

Pulsos de radiofrecuencia

La radiación electromagnética asociada al espectro de la RF ($\sim 10^8$ Hz) son utilizadas en MRI porque proporcionan energías del orden adecuado para alterar los estados de energía de los protones. Dicho de otra manera, los pulsos RF emiten frecuencias del orden de la de precesión de los protones y por consiguiente proporcionan la energía característica para pasar del estado UP al estado DOWN. Los parámetros que caracterizan a un pulso RF son la frecuencia, potencia y duración, variables que se encuentran correlacionadas entre sí. La duración de la RF (τ_p) permite definir el ancho de banda (Γ_p) el cual determina el rango de frecuencias que excita, sin embargo, Γ_p y τ_p son inversamente proporcionales (Levitt, 2008). En los equipos de resonancia magnética las ondas de RF se emiten en el plano perpendicular a la dirección del campo principal y son generadas mediante dos bobinas alimentadas por corrientes eléctricas alternas de frecuencia angular ω_0 y en cuadratura^{IV} de fase. Existen bobinas de cuadratura de fase que no vienen incorporadas en los equipos y son ubicadas manualmente.

estadística de Maxwell-Boltzmann.

^{IV} Cuadratura se refiere a la disposición de bobinas que generan pulsos de la misma frecuencia y amplitud pero están ubicadas a 90° una de la otra

Para estudiar el ángulo de inclinación respecto al eje \hat{z} del vector \vec{M} debido al pulso RF se considera un sistema de referencia móvil Ξ' con frecuencia ω_0 alrededor de \hat{z} , así este sistema no inercial no percibiría el efecto de la precesión debida al campo estático \vec{B}_0 y se consideraría únicamente el campo \vec{B}_1 producido por el pulso RF (el cual es perpendicular a \vec{B}_0 y rota circularmente en el sistema de referencia de laboratorio Ξ , fig. 2.4) que permanecería estático en Ξ' . Matemáticamente, la variación del vector \vec{M} en función del tiempo después de la aplicación del pulso RF y sobre Ξ' será:

$$\left(\frac{\partial \vec{M}}{\partial t} \right)_{\Xi'} = \left(\frac{\partial \vec{M}}{\partial t} \right)_{\Xi} - \vec{M} \times \vec{\omega}_0 + \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1, \quad (2.11)$$

donde el primer término de la derecha es $\gamma \vec{M} \times \vec{B}_0$ ^V (variación de \vec{M} en el tiempo visto desde el sistema de referencia del laboratorio). Como $\vec{\omega}_0 = \gamma \vec{B}_0$ la ecuación 2.1.3 se reduce a:

$$\left(\frac{\partial \vec{M}}{\partial t} \right)_{\Xi'} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1.$$

Por otro lado, las variaciones del vector \vec{M} posterior a la aplicación del pulso RF vistas desde Ξ son descritas por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} M_x(t) &= |\vec{M}| \sin(\theta) \sin(\omega_0 t) \\ M_y(t) &= |\vec{M}| \sin(\theta) \cos(\omega_0 t) \\ M_z(t) &= |\vec{M}| \cos(\theta), \end{aligned} \quad (2.12)$$

donde $\theta = \omega_1 t$ siendo ω_1 la frecuencia de precesión de los espines generada por el campo B_1 . En la figura 2.5 se muestra la existencia de la doble precesión de \vec{M} tanto alrededor del campo \vec{B}_0 como de \vec{B}_1 .

En vista que ω_1 es mucho menor que la frecuencia de precesión ω_0 el movimiento alrededor de \hat{x} será más lento. El ángulo α formado por el vector \vec{M} con el eje z transcurrido τ_p será $\alpha = \omega_1 \tau_p = \gamma B_1 \tau_p$. Puede verse que el ángulo de inclinación de \vec{M} es proporcional a la energía del pulso $B_1 \tau_p$, de tal forma que se puede conseguir el ángulo deseado haciendo combinaciones de potencias y duraciones de pulsos siempre y cuando se mantenga la energía aplicada. Por ejemplo, para un

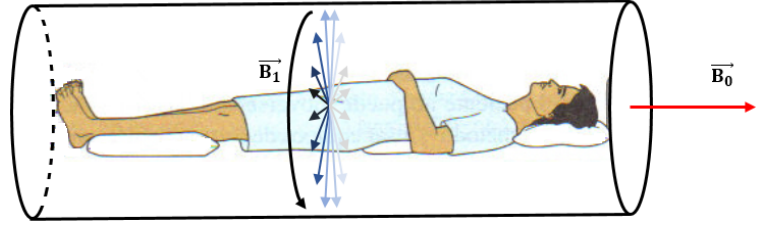


Figura 2.4: Disposición de campos \vec{B}_0 y \vec{B}_1 vistos desde Ξ . \vec{B}_1 es el campo oscilante que gira a ω_0 generado por el pulso RF.

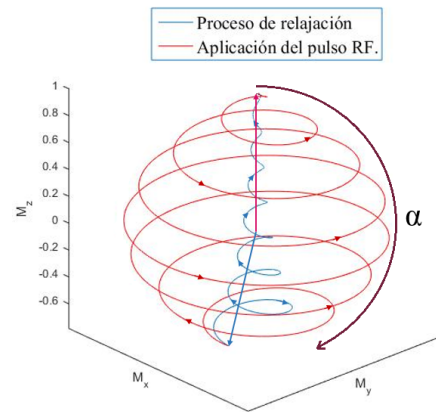


Figura 2.5: Gráfica roja: Movimiento en espiral de \vec{M} alrededor de \hat{z} durante la aplicación de la RF (pulso de 160°) visto desde Ξ . Gráfica azul: posterior al pulso RF, \vec{M} empieza a recobrar su estado de equilibrio obedeciendo a las ecuaciones de Bloch.

^VLa expresión se obtiene partiendo del concepto de torque $\vec{\tau} = \vec{\mu} \times \vec{B}$ generado a un momento magnético en presencia de un campo magnético y teniendo en cuenta que la derivada temporal del momento angular es el torque.

campo $B_0 = 3.0\text{T}$ el valor de $B_1 = 0.46\mu\text{T}$, $\frac{\omega_1}{2\pi} = 19.6\text{Hz}$ y se lograría un ángulo de 60° en un $\tau_p = 8.5$ ms aproximadamente.

Se debe tener en cuenta que para el cálculo del ángulo α se está considerando que la frecuencia del pulso es exactamente igual a la frecuencia de resonancia de los núcleos, pero como se menciono antes, existen pequeñas variaciones en las frecuencias debidas al entorno molecular de cada núcleo, lo que dificulta el cálculo del ángulo de inclinación.

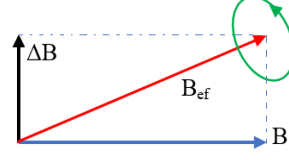


Figura 2.6: \vec{B}_{ef} es el campo percibido realmente por los protones y esto se debe a diferencias en el entorno molecular de los núcleos (Efecto off-resonance).

Desde el sistema de referencia móvil planteado anteriormente, solo se podría anular el efecto de \vec{B}_0 a los protones que giren a la frecuencia ω_0 pero los protones que perciban un campo diferente $B'_0 = B_0 + \Delta B$ precesarán a una frecuencia $\omega'_0 = \omega_0 + \Delta\omega$ y desde el sistema de referencia percibirán un campo efectivo $\vec{B}_{\text{ef}} = \vec{B}_1 + \Delta\vec{B}$ lo que hace que la inclinación no se dé únicamente respecto al eje z sino perpendicular a \vec{B}_{ef} (fig.2.6), este fenómeno es conocido como *off-resonance* el cual no se puede eliminar por completo pero si minimizar o despreciar en el caso de pulsos RF con potencias lo suficientemente grandes ($\vec{B}_1 \gg \Delta\vec{B}$).

Ecuaciones de Bloch

Como se mencionó anteriormente, si a un sistema de espines en equilibrio se les aplica pulsos de RF perpendiculares a \vec{B}_0 en intervalos de tiempo pequeños respecto a los tiempos característicos del sistema, entonces aparecerán contribuciones de magnetización transversal M_\perp en el plano xy pero sin cambiar la magnetización total, lo que implica que la componente longitudinal de la magnetización disminuirá (fig. 2.5).

Después de la aplicación del pulso de RF, las interacciones *espín-red* hacen que se produzcan transiciones entre los estados de máxima y mínima energía hasta que nuevamente se alcance el equilibrio térmico, es decir, que la magnetización sea solo longitudinal $\vec{M}_0 = M_0\hat{z}$, este proceso se conoce como *relajación longitudinal* o *recuperación* T_1 , donde T_1 es la constante de tiempo que modela dicha recuperación. La interacción de los protones con la red implica que la variación de la magnetización longitudinal es proporcional a $M_0 - M_z$ como se indica a continuación

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z). \quad (2.13)$$

Se debe tener en cuenta que cada partícula posee un momento magnético modelado a través de un dipolo magnético. Dichas partículas producen un campo $\vec{B}_i \propto \frac{\mu_i}{r^3}$ en sus alrededores, que para protones, toman valores típicos en el rango de $\pm 5 \cdot 10^{-4}\text{T}$ (D.J., 1999), de manera que, el campo magnético total $\vec{B}_{\text{tot},i}$ que actúa sobre una partícula i debida a las demás partículas será:

$$\vec{B}_{\text{tot},i} = B_0\hat{z} + \sum_j^{\text{Entorno}} \vec{B}_j,$$

donde el entorno esta compuesto por las j partículas más cercanas a i ($j \neq i$), es decir, partículas mas influyentes sobre i y que por tanto debido a estas interacciones (espín-espín)- inducen pequeñas variaciones en la frecuencia de precesión de los momentos generando desfases entre ellos. Estas variaciones, contribuyen a la reducción de la componente transversal de la magnetización hasta alcanzar el equili-

brío termodinámico, es decir $\vec{M}_\perp \rightarrow 0$ (fig. 2.8), en este caso, la forma de caracterizar este fenómeno es definiendo una constante de relajación espín-espín T_2 también conocida como *tiempo de relajación transversal*, matemáticamente expresada como

$$\frac{d\vec{M}_\perp}{dt} = \gamma \vec{M}_\perp \times B_0 \hat{z} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp. \quad (2.14)$$

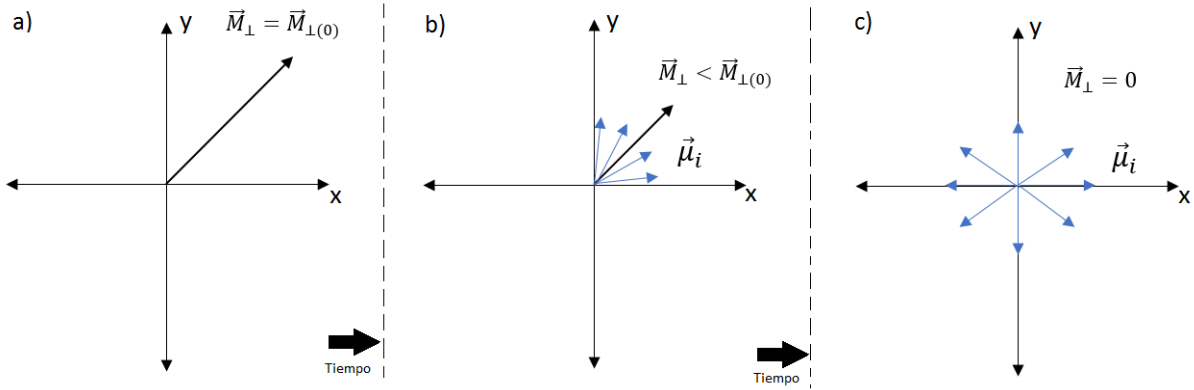


Figura 2.7: (a) $\vec{M}_\perp = \vec{M}_\perp(t = 0)$. (b) $\vec{M}_\perp(t > 0)$: se ve como disminuyó con respecto al tiempo inicial debido al desfase de las distintas componentes paralelas al plano xy de los momentos magnéticos, al tener una ω_0 ligeramente distinta. (c) Magnetización transversal del sistema nula: se alcanza el estado de equilibrio térmico. Se presenta solo el plano xy , perpendicular a la dirección del campo magnético (\hat{z}). Imagen adaptada de Villagrán (2015).

Dicho lo anterior, después de la aplicación de la RF, la variación en el tiempo del sistema en cuestión será modelada por las ecuaciones de movimiento conocidas como Ecuaciones de Bloch (2.13 y 2.14) cuyas soluciones en un sistema de referencia de laboratorio, con N partículas inmersas en un campo \vec{B}_0 son:

$$\begin{aligned} M_x(t) &= e^{-t/T_2} (M_x(0) \cos(\omega_0 t) + M_y(0) \sin(\omega_0 t)) \\ M_y(t) &= e^{-t/T_2} (M_y(0) \cos(\omega_0 t) - M_x(0) \sin(\omega_0 t)) \\ M_z(t) &= M_z(0) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}), \end{aligned} \quad (2.15)$$

donde $\vec{M}(0) = (M_x(0), M_y(0), M_z(0))$ son los valores iniciales del problema, teniendo en cuenta que M_0 es la magnetización en equilibrio térmico (ec. 2.10).

Tiempos de relajación

Una vez finalizado el pulso de RF, \vec{M}_{xy} decrecerá rápidamente y nuevamente las partículas recuperan su estado de mínima energía (únicamente se conserva la magnetización en la dirección al campo aplicado), es decir, $M_z = M_0$. En el proceso de relajación, los espines nucleares presentarán dos tipos de interacciones: por un lado con los otros espines (interacción espín-espín) de la muestra y por otro con los otros espines de la materia (interacción espín-red). Cada interacción está caracterizada por tiempos diferentes denominados *tiempos de relajación* (fig. 2.9a). T_1 es tiempo de relajación espín red el cual describe la tasa de intercambio energético entre los espines del sistema y la red (tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperar el 63 % de su valor final). T_2 es el tiempo de relajación espín-espín que relaciona la interacción entre los espines del sistema y su evolución al equilibrio (tiempo necesario para perder el 63 % de la magnetización transversal inicial) el cual no requiere modificaciones energéticas.

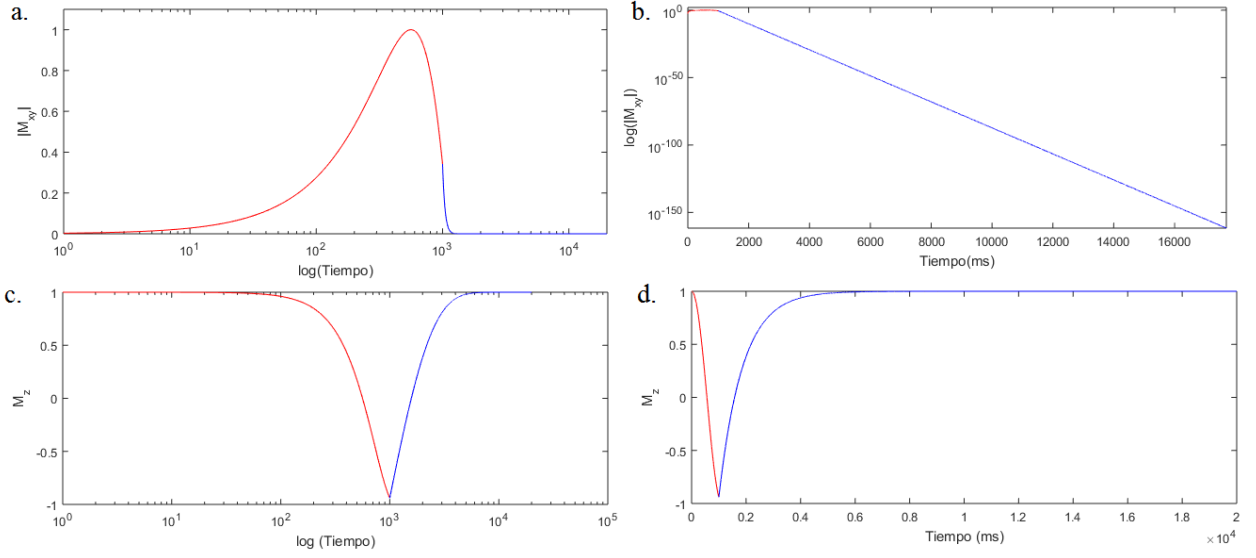
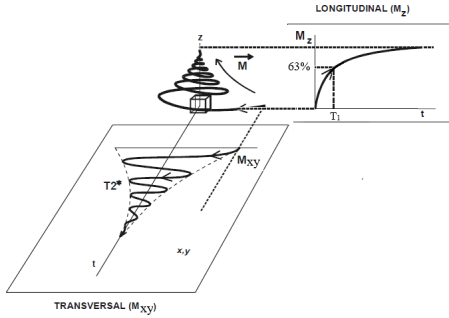


Figura 2.8: Seguimiento temporal del proceso de excitación (aplicación de RF de 160 grados) y relajación de las diferentes componentes del vector \vec{M} . a. $|\vec{M}_{xy}|$ vs t; b. $\log(|\vec{M}_{xy}|)$ vs t; c. M_z vs $\log(t)$; d. M_z vs t. Se tomaron valores de $T_1 = 870ms$, $T_2 = 45ms$, $\omega_0 = 63.87MHz$ y $M_0 = 1[u.a]$ (parámetros referentes a tejido muscular).



Tejido	T_2	$T_1(0.5 \text{ T})$	$T_1(1.5 \text{ T})$
Grasa	80	210	260
Hígado	42	350	500
Músculo	45	550	870
Materia blanca	90	500	780
Materia gris	100	650	920
Fluido cerebrospinal	160	1800	2400

(a) Seguimiento temporal de M_z y M_{xy} . Imagen tomada de Gili (2003).

(b) Tabla de T_2 y T_1 para distintos tejidos (ms). Valores aproximados tomados de Sprawls (2000).

Figura 2.9: (a) Esquema de relajación de \vec{M} , (b) valores de tiempos de relajación de algunos tejidos.

Independientemente de las interacciones espín-espín, existe un factor que contribuye a la pérdida de señal de \vec{M}_{xy} en el proceso de relajación: las inhomogeneidades del campo magnético externo. La constante de tiempo T_2^* abarca todos los factores que generan la relajación transversal de \vec{M} (ec. 2.16), de tal forma que en las soluciones de las ecuaciones de Bloch de las componentes transversales de \vec{M} (ec. 2.15) se deberá reemplazar a T_2 por T_2^* .

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.16)$$

La cantidad T_2' se genera por el efecto colectivo de desfase de los espines y generalmente depende de la muestra a analizar y de la homogeneidad del campo generado por el imán principal.

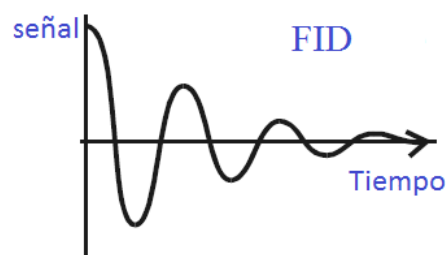


Figura 2.10: Señal generada por el cambio en el tiempo de la magnetización transversal M_{\perp} captada por las bobinas de detección.

La variación de \vec{M}_{xy} induce una pequeña fuerza electromotriz la cual generará una corriente en una bobina ubicada cerca de la muestra, esta señal se denomina decaimiento libre de la inducción (FID, fig. 2.10). T_2' se puede medir por medio de las FID, observando si su decaimiento es demasiado rápido o no. Si su decaimiento es muy rápido se aplican correcciones sobre al campo magnético principal con el fin de intentar recuperar la señal original. Entre las correcciones aplicadas para contrarrestar el efecto de las inhomogeneidades de campo magnético está la aplicación de pulsos RF de 180 grados, esto se profundizará mas adelante en la sección de secuencias de adquisición.

Una imagen pesada en T_1 o en T_2 (wT_1 y wT_2 respectivamente) se logra cuando se pondera su contraste haciendo la adquisición en el momento en que la componente que predomina de la magnetización es la longitudinal (wT_1) o la transversal (wT_2). Las imágenes wT_1 se muestran mas brillantes (hiperintensas) cuando su T_1 es mas corto y mas oscuras (hipointensas) cuando su T_1 es mas largo. Contrario a lo anterior, las imágenes wT_2 se muestran mas hiperintensas con T_2 largos e hipointensas con T_2 cortos. Estos tipos de adquisición de imágenes tienen usos específicos en el diagnostico clínico; a ellas se adiciona una técnica basada en contrastar tejidos dependiendo de su densidad protónica (DP) donde la hiperintensidad está directamente relacionada con la densidad de protones del tejido, no es de nuestro interés profundizar la DP en este documento. Los niveles de gris de diferentes tejidos en imágenes pesadas en T_1 , T_2 y DP se muestran en la figura 2.11. Las constantes de tiempo T_1 y T_2 son importantes para caracterizar el entorno en el cual se encuentra inmerso el sistema de partículas; los tiempos de relajación de algunos tejidos corporales se muestran en el cuadro 2.9b.

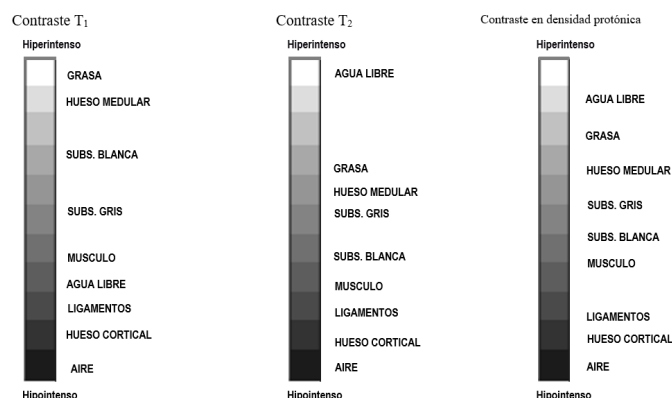


Figura 2.11: Contrastes en T_1 , T_2 y DP, se muestran los niveles de gris de los tejidos más comunes en el diagnostico clínico.

2.1.4. Secuencias de adquisición

Una secuencia de adquisición es el conjunto de pulsos de RF y de gradientes de campo magnético; su diseño va a depender del tipo de información que se desee visualizar. Por ejemplo, existen secuencias que se diseñan para obtener información morfológica simple usando DP, wT_1 y wT_2 , para obtener información

sobre fluidos, funciones celulares o características tisulares.

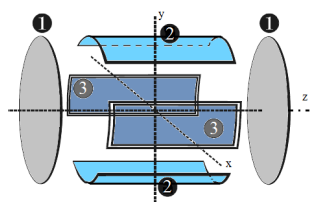


Figura 2.12: Configuración de las bobinas de gradiente para corte axial. 1. G_s , 2. G_ϕ , 3. G_w .

Entre los parámetros que se utilizan para caracterizar las secuencias se encuentran los gradientes, los cuales le dan la capacidad de codificación espacial a la MRI. Entre los gradientes utilizados se encuentran los de selección de slice o corte (G_s), de codificación de fase (G_ϕ) y codificación de frecuencia (G_w). La generación de estos gradientes de campo magnético son por medio de bobinas ubicadas adecuadamente (fig. 2.12).

Gradiente de selección de slice (G_s)

La parte inicial de la estructura de una secuencia consiste en la excitación de una rebanada o slice, la cual se obtiene por medio del gradiente generado por un par de bobinas (fig. 2.12.1) que es activado en el momento del pulso inicial de la secuencia. Este gradiente hace que se produzca una variación de frecuencias en el voxel generando un rango de éstas alrededor de una frecuencia central. El pulso RF enviado deberá tener un ancho de banda cuyas frecuencias estén alrededor de la frecuencia central y que abarque todo el intervalo del voxel. Este gradiente le da la capacidad selectiva al fenómeno de NMR (fig. 2.13).

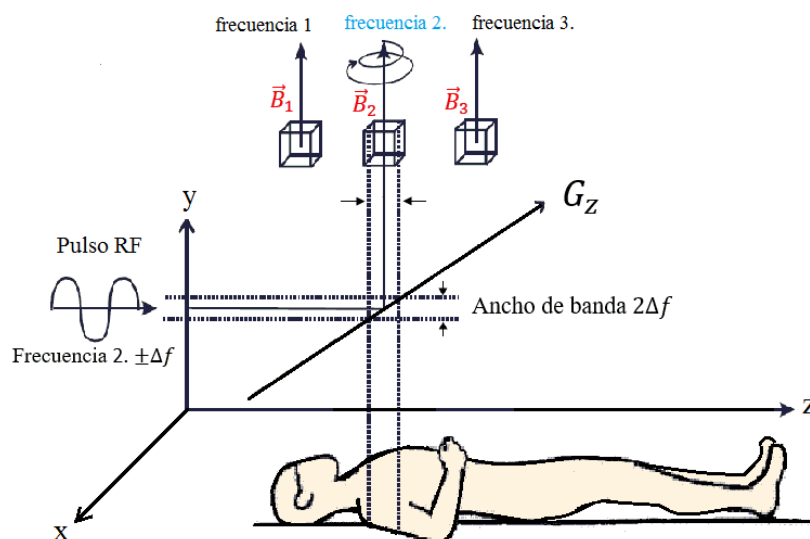


Figura 2.13: G_s . Para hacer entrar en resonancia una sección determinada (plano de vóxeles perpendicular al eje z) se aplica un pulso RF con la frecuencia correspondiente al punto central del vóxel junto con un ancho de banda $2\Delta f$ adecuado a las dimensiones del vóxel en cuestión. Si se aumenta la intensidad de G_s (aumenta la pendiente respecto al eje z) manteniendo fijo el ancho de banda de RF, entonces disminuirá el grosor del plano tomográfico $2\Delta z$. Imagen tomada y adaptada de Gili (2003).

Gradiente de codificación de fase (G_ϕ)

Posterior a la aplicación de G_s se abre un gradiente G_ϕ a lo largo de un lado del plano (fig. 2.12). Los núcleos de cada fila perpendicular al gradiente G_ϕ percibirán la misma frecuencia y por lo tanto los espines que perciban un campo magnético mayor se desfazarán mas rápidamente que los que perciban un

campo magnético menor. Transcurrido un tiempo, se apaga G_ϕ quedando una diferencia de fases entre las filas del plano, es decir se generó una codificación espacial de las filas por medio de las fases de los espines.

Gradiente de codificación de frecuencias (G_ω)

La aplicación del gradiente G_ω a lo largo del lado perpendicular restante del plano se utiliza para identificar la señal de cada vóxel en las filas. Esto implica que los núcleos de cada columna perpendicular a G_ω se relajen a la misma frecuencia, por lo tanto cada vóxel de una misma fila se relajará a frecuencias diferentes. Para que G_ω únicamente codifique espacialmente el plano de acuerdo a frecuencias sin interferir en la codificación de fase de G_ϕ , se debe aplicar un gradiente bipolar $-G_\omega, +G_\omega$ en el cual el primero se encarga de la codificación de frecuencias y el segundo de corregir el desfase generado por $-G_\omega$. Generalmente, $+G_\omega$ tiene el doble de duración que $-G_\omega$ para recoger la eco señal completa.

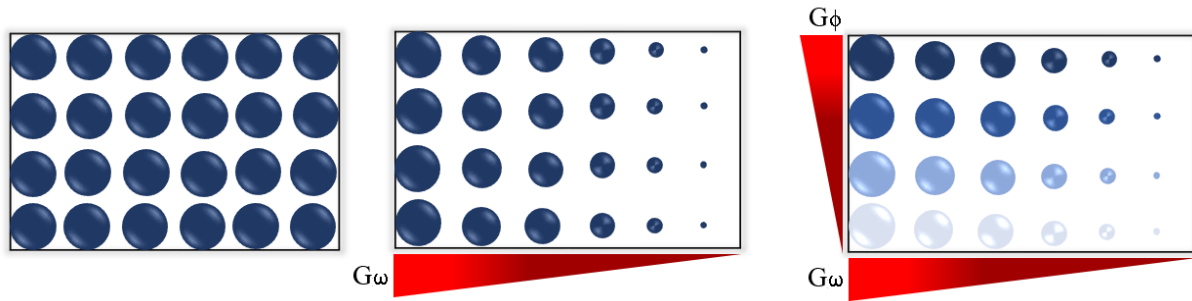


Figura 2.14: G_ω y G_ϕ aplicados sobre la muestra. Los tamaños de las esferas esquematizan la codificación espacial en frecuencias y las tonalidades de estas muestran la codificación de fase.

Secuencia Espín Eco (SE)

En esta secuencia se aplica un pulso RF inicial de 90 grados que rota el vector magnetización al plano perpendicular al campo principal; los momentos precesan a ω_0 , pero empezarán a desfasarse debido a las interacciones espín-espín y a las inhomogeneidades del campo; un segundo pulso de 180 grados es aplicado después de un tiempo $T_E/2$ que revierte la dispersión de la fase debida únicamente a las inhomogeneidades del campo principal permitiendo el refase de los momentos y produciendo un eco o una señal de eco (Winston, 2012); la máxima intensidad del eco ocurre en un tiempo igual a T_E y el tiempo entre pulsos RF consecutivos de 90 grados se denomina tiempo de repetición (T_R , fig.2.15). Cabe aclarar que las SE tiene tiempos de adquisición largos (10-20 min) y poca sensibilidad a las heterogeneidades del campo; entre los parámetros que regulan las SE (wDP , wT_1 y wT_2) son el T_R y T_E . Una posibilidad en

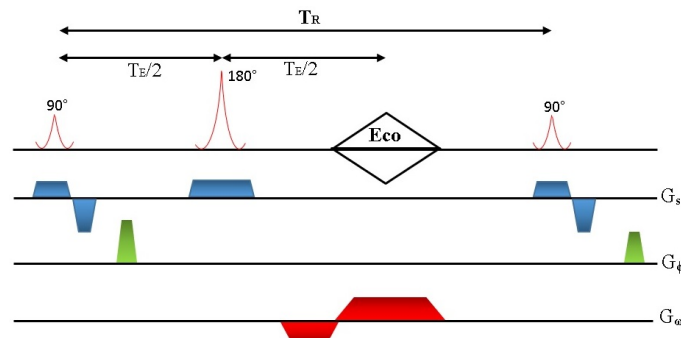


Figura 2.15: Diagrama de secuencia SE.

este tipo de secuencias es obtener varios ecos en un mismo T_R , lo cual se logra aplicando un pulso de 180 grados después de un tiempo de $T_E/2$ posterior al primer eco y de esta forma, esperando el mismo tiempo ($T_E/2$) se recoge un nuevo eco, esto se puede realizar de forma sucesiva; entre este tipo de secuencias están las espín eco eco-planar (SE-EPI, fig. 2.16).

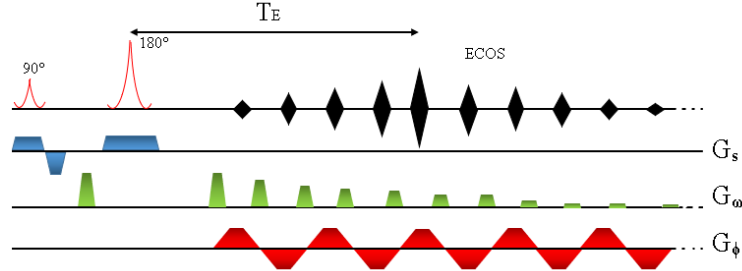


Figura 2.16: Diagrama de secuencia EPI-SE.

Secuencias Eco de gradiente (GRE)

Las secuencias “Gradient Recalled Echo” (GRE) o “Field Echo” (FE) utilizan pulsos de RF con ángulos α (flip angle) menores de 90 grados y no se aplican pulsos de 180 grados permitiendo realizar mediciones en menor tiempo ya que la recuperación de la magnetización longitudinal es más rápida. En una secuencia GRE simple (fig 2.17), el pulso RF que gira \vec{M} un ángulo α es aplicado a una sección definida por el gradiente G_s que es activado simultáneamente. El gradiente G_ϕ de diferentes amplitudes se encarga de la codificación de fase y $-G_\omega$ se encarga de desfasar a los espines que posteriormente son refasados por $-G_\omega$ resultando en la obtención de la señal GRE. $+G_\omega$ se encargará de refasar únicamente el desfase producido por $-G_\omega$ y por lo tanto no corregirá los cambios de fase generados por las inhomogeneidades del campo B_0 o por efectos del entorno de los protones, lo que hace que el decaimiento de la señal se acelere debido a estos factores (señal FID) y su decaimiento dependerá de T_2^* (Elster, 1993).

Diferentes valores de α permiten obtener variedad de contrastes únicos en MRI alterando el equilibrio de la magnetización; ángulos pequeños pueden crear magnetización transversal apreciable mientras que la magnetización longitudinal sufre un cambio ligero. Con lo anterior se puede deducir que a tiempos de repetición de la secuencia (T_R) cortos y con ángulos de excitación pequeños se puede obtener una buena señal NMR.

Entre las características mas representativas de las secuencias GRE se encuentran (Gili, 2003):

- El eco es obtenido con el gradiente bipolar G_ω .
- Cada T_R inicia con un pulso α .
- Se utiliza un G_ϕ de diferente amplitud en cada T_R y se va llenando el espacio k (o espacio de Fourier) secuencialmente (fig. 2.17).

El contraste obtenido en una secuencia GRE depende de α y de T_R de modo que si se quiere minimizar el tiempo de adquisición este ultimo debe reducirse. La reducción de T_R (debajo de los 100 ms) conlleva a la aparición de una magnetización remanente debida a que en tiempos cortos no se puede recuperar totalmente la magnetización. Posterior a varios T_R cortos se generará un estado en equilibrio o Steady

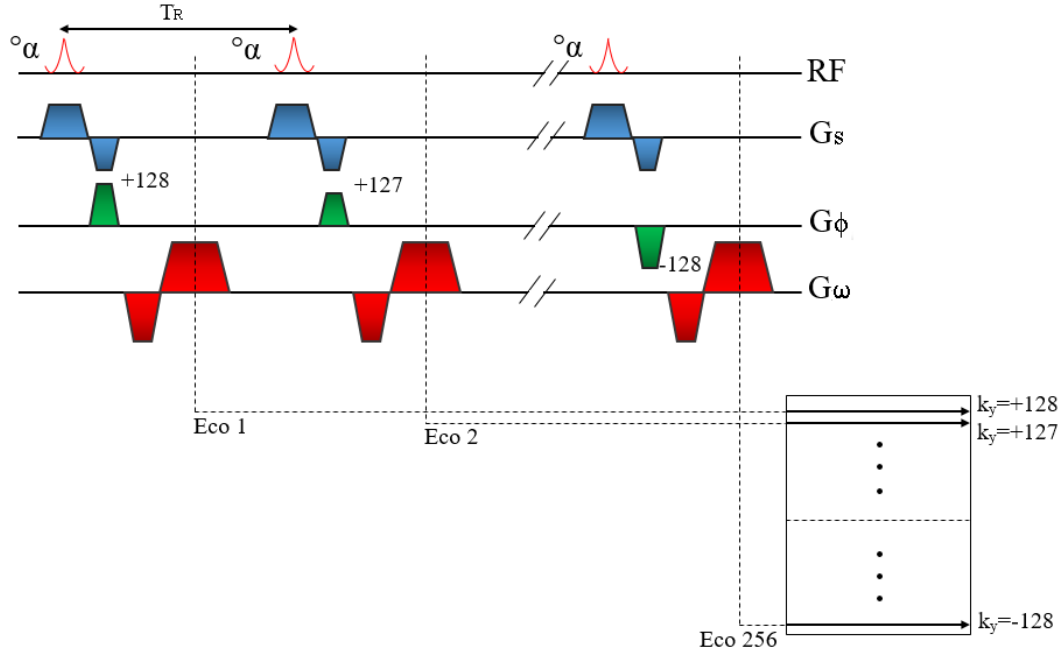


Figura 2.17: Esquema de secuencia GRE clásica. Se observa que los G_ϕ se disminuyen a medida que pasan los T_R y la eco señal es secuencialmente llenada en una imagen en el espacio k .

State caracterizado por tener una componente residual de magnetización transversal y longitudinal. La minimización del T_R también requiere la generación de gradientes lo suficientemente rápidos que sean capaces de adaptarse a los tiempos de este tipo de secuencias.

Las magnetizaciones longitudinal y transversal residual son utilizadas en este tipo de secuencias rápidas y existe una subclasificación de acuerdo a cual componente se vaya a aprovechar. Estas secuencias son las coherentes e incoherentes (Elster, 1993):

- Las secuencias coherentes, entre ellas la Steady State Free Precession (SSFP), son aquellas que intentan aprovechar la magnetización residual transversal por medio de técnicas de refase (gradientes refasadores). Las imágenes obtenidas son potenciadas en T_2^* y el contraste depende de la razón T_1/T_2 de los tejidos. Este tipo de secuencias ultrarápidas complementadas con algunos gradientes son utilizadas para medir la difusión, mostrando a los líquidos estáticos como hiperintensos y a los que están en movimiento hipointensos.
- Las secuencias incoherentes tratan de aniquilar la componente transversal de \vec{M} por medio de gradientes desfasadores en cada T_R , conocidos como gradientes Spoiler. Las imágenes son potenciadas en T_1 y su contraste depende de α y del cociente T_R/T_1 . Este tipo de secuencias se utilizan en DCE.

2.2. Imágenes pesadas por Difusión (DWI)

En las DWI se aprovecha el movimiento aleatorio (Browniano^{VI}) de las moléculas de agua para contrastar las MRI. Los iniciadores de esta técnica fueron Edward Stejskal y John Tanner en 1965, los cuales lograron medir la constante de difusión de moléculas de agua usando NMR y gradientes de campo magnético. Esta técnica puede delinear lesiones patológicas con alto contraste, además, con el coeficiente de difusión aparente (ADC) se logra diferenciar lesiones malignas y benignas basándose en la restricción a la difusión molecular de agua relacionada con un aumento en la densidad de los tejidos, probablemente generado por un alto índice de replicación neoplásica con la consecuente reducción de la anchura de los espacios intercelulares y a la alteración de la estructura microscópica de los tejidos normales.

2.2.1. Fundamentos de DWI

La difusión se define como el movimiento Browniano molecular capaz de transportar materia de un lugar a otro (Jones, 2011). Este fenómeno implica que al colocar en un punto una gran concentración de moléculas, después de un tiempo estas se repartirán de forma aleatoria. Si se considera que la distribución de las moléculas es isotrópica, al cabo de un tiempo estas se distribuirán alrededor del punto inicial de manera simétrica. A medida que transcurre el tiempo la distribución se va expandiendo, la concentración en el punto inicial disminuye y la dispersión es cada vez mayor. Este tipo de procesos se describen por medio de un coeficiente definido como constante de difusión D que caracteriza la movilidad de las moléculas, así, la ecuación que describe este movimiento es la segunda ley de Fick^{VII}

$$\frac{\partial \zeta}{\partial t} = D \nabla^2 \zeta,$$

donde ζ es la concentración de moléculas. El espacio alcanzado desde la posición inicial de las moléculas después de un tiempo t puede calcularse estadísticamente a partir del radio promedio de la distribución y cumple la denominada ley básica de difusión (ecuación de Einstein de difusión).

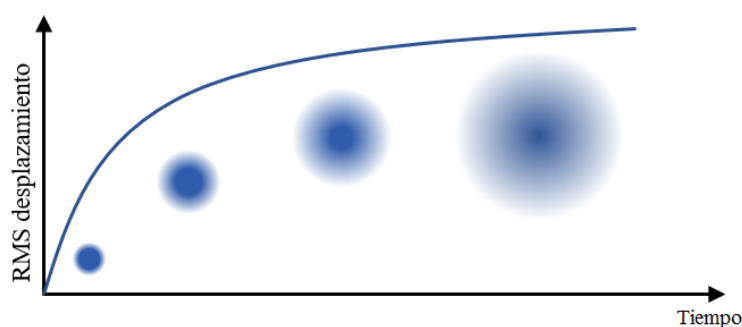


Figura 2.18: Desplazamiento molecular en función del tiempo en un medio homogéneo y libre de barreras.

Inicialmente las moléculas forman una distribución estadística gaussiana y la probabilidad de desplazarse en una dirección es idéntica a la de desplazarse en la dirección opuesta, es decir, la mediana será nula, pero la varianza de la distancia recorrida es proporcional al tiempo transcurrido (fig. 2.18), de tal

^{VI}El movimiento Browniano es el movimiento aleatorio que se observa en algunas partículas microscópicas que se hallan en un medio fluido.

^{VII}Segunda ley de Fick: el cambio en la concentración en el tiempo es proporcional al cambio en el gradiente de concentración con respecto a las coordenadas de posición.

forma que esta medida esta relacionada directamente con la difusión, así,

$$\langle r^2 \rangle = 2nDt,$$

$\langle r^2 \rangle$ es el desplazamiento cuadrático medio en un espacio n -dimensional, D tiene unidades de mm^2/s y depende del entorno biológico en el que difunden las moléculas.

Cuando se considera un movimiento molecular anisotrópico, es necesario definir una matriz que contenga los coeficientes de difusión en las diferentes direcciones; esta matriz es el tensor de difusión (DTI). En este trabajo, debido a que en gran parte los movimientos a nivel de la glándula prostática son isotrópicos y el excesivo tiempo que duraba la secuencia con la que se trabajó originalmente (> 20 minutos), no se adentrará en el estudio del tensor de difusión.

2.2.2. Modelo de difusión isotrópica

En un medio cuyas moléculas difunden de manera isotrópica, sus movimientos no producirán atenuación de la señal en el caso de una secuencia SE. Pero si se aplica un gradiente constante de amplitud G estos movimientos generarán una atenuación de la señal independiente a las generadas por las interacciones espín-espín y espín-red. La atenuación de la señal A tiene la forma

$$A(nT_E) = \exp(-\gamma^2 G^2 D T_E^3 / 12n), \quad (2.17)$$

donde D es el coeficiente de difusión, T_E es el tiempo de eco y n es el numero de eco en el caso de una secuencia multi-eco. En el ámbito de la MRI este tipo de modelos son muy utilizados para medir la difusión. En la práctica clínica se utilizan un par de pulsos de gradiente idénticos (gradientes de codificación de difusión) y la atenuación de la señal está dada por

$$A(T_E) = \exp \left(-\gamma^2 G^2 D \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \right), \quad (2.18)$$

donde δ es la duración del gradiente y Δ es la separación temporal entre gradientes. Se debe tener en cuenta que la ecuación 2.18 describe la atenuación para el caso de difusión libre. Una forma realista de modelar la atenuación es considerar los tiempos de rampa ϵ de los gradientes de codificación porque electrónicamente es imposible obtener pulsos rectangulares. La forma de la atenuación teniendo en cuenta los ϵ (Mattiello J, 1994) es

$$A(T_E) = \exp \left[-\gamma^2 G^2 D \delta^2 \left[\left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{\epsilon^3}{30} - \frac{\delta \epsilon^2}{6} \right] \right]. \quad (2.19)$$

En la literatura, los parámetros relacionados con las características de los gradientes suelen reunirse y expresarse como una única variable b . Para la ecuación 2.19, b será:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left[\left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{\epsilon^3}{30} - \frac{\delta \epsilon^2}{6} \right] \quad (2.20)$$

En el caso de una secuencia GRE, la difusión produce el mismo efecto sobre la amplitud del eco generado por el par de gradientes de polaridad opuesta que el producido por el pulso RF de 180° en el caso de la secuencia SE (Le Bihan., 1991). Debido a que las secuencias GRE están ponderadas en T_2^* en lugar de T_2 , los T_E serán menores que en la SE logrando así una mejor razón señal ruido (SNR), pero debida a su corta duración estas secuencias son poco prácticas ya que empiezan a aparecer fenómenos asociados a wT1.

No obstante, cuando las secuencias GRE son tipo coherentes, los efectos de la difusión son mejorados pero desafortunadamente estas secuencias son muy sensibles al movimiento generando artefactos en la imagen y además los efectos de la relajación y la difusión suelen mezclarse intrínsecamente (dependiendo del ángulo de excitación) “contaminando” la medida de la difusión. Sin embargo, las secuencias rápidas GRE coherentes pueden seguir siendo una manera rápida de realizar MRI de difusión con alta SNR y razón contraste ruido (CNR) (Le Bihan., 1988), usando gradientes moderados en aplicaciones en las que la cuantificación no es el principal objetivo (McNab JA, 2008).

2.2.3. Medición de la señal de difusión

La mayoría de técnicas de medición de la difusión en MRI se basan en la aplicación de gradientes de campo magnético denominados gradientes de codificación de difusión. Generalmente los estudios de difusión en MRI se basan en el modelo desarrollado por Stejskal y Tanner en el cual se utilizan gradientes pulsados de campo. En una secuencia SE se aplican un par de gradientes idénticos de amplitud G , duración δ y separados por un tiempo Δ a los lados del pulso de 180° . La acción de los gradientes de codificación de difusión es precisamente cuantificar la difusión de los protones presentes en la muestra y la forma como se logra usando secuencias SE se explica paso a paso a continuación:

- La aplicación del primer pulso de gradiente se encarga de desfazar los espines de la posición r de la muestra un ángulo $\Phi = \gamma \delta \vec{G} \cdot \vec{r}$.
- Se apaga el primer gradiente y transcurre un tiempo hasta la aplicación del pulso de 180° el cual invierte el desfase.
- Seguido del pulso 180° se aplica un segundo gradiente idéntico al primero que se encargará de refazar a los espines siempre y cuando la posición r en la que se encontraban durante la aplicación del primer gradiente no haya cambiado.
- En el caso de los protones ligados a moléculas móviles (como moléculas de agua), el segundo gradiente no los refazará totalmente ya que la posición r' en la que se encuentran en ese momento es distinta a la que tenía en el momento de la aplicación del primer gradiente percibiendo un campo magnético distinto al inicial, conllevando a que la señal inicial previa a la aplicación del primer gradiente de codificación de difusión S_0 no pueda ser recuperada.

Lo anterior se traduce como una señal hipointensa y en el caso de protones asociados a moléculas con limitada movilidad resultará en una señal hiperintensa. El esquema de una secuencia SE pesada por difusión se muestra en la figura 2.19a.

La señal resultante S , de acuerdo al modelo de Stejskal y Tanner es

$$S = S_0 e^{-bD}, \quad (2.21)$$

donde b es el factor de gradiente de la ecuación 2.20. De acuerdo a la técnica de Stejskal y Tanner, obteniendo el valor de b y las señales S y S_0 es posible encontrar D . Los valores óptimos de b son aquellos cuyo producto $bD \sim 1$ debido a que proporcionan una buena atenuación de la difusión en MRI.

Para medir la difusión por medio de secuencias GRE, se utilizan secuencias rápidas, entre ellas las SSFP basadas en una secuencia de eco estimulado^{VIII}(STEs) (fig. 2.19b). La forma de codificación de la difusión

^{VIII}Son secuencias formadas por tres o mas pulsos RF. Son muy versátiles ya que permiten manejar los tiempos característicos de las secuencias y además permiten codificar cambios en la información espacial y del entorno molecular.

en las SSFP se asemeja a la de una secuencia SE explicada anteriormente con la diferencia de que en esta los pulsos de codificación de difusión se ubican antes del primer pulso y después de los últimos pulsos.

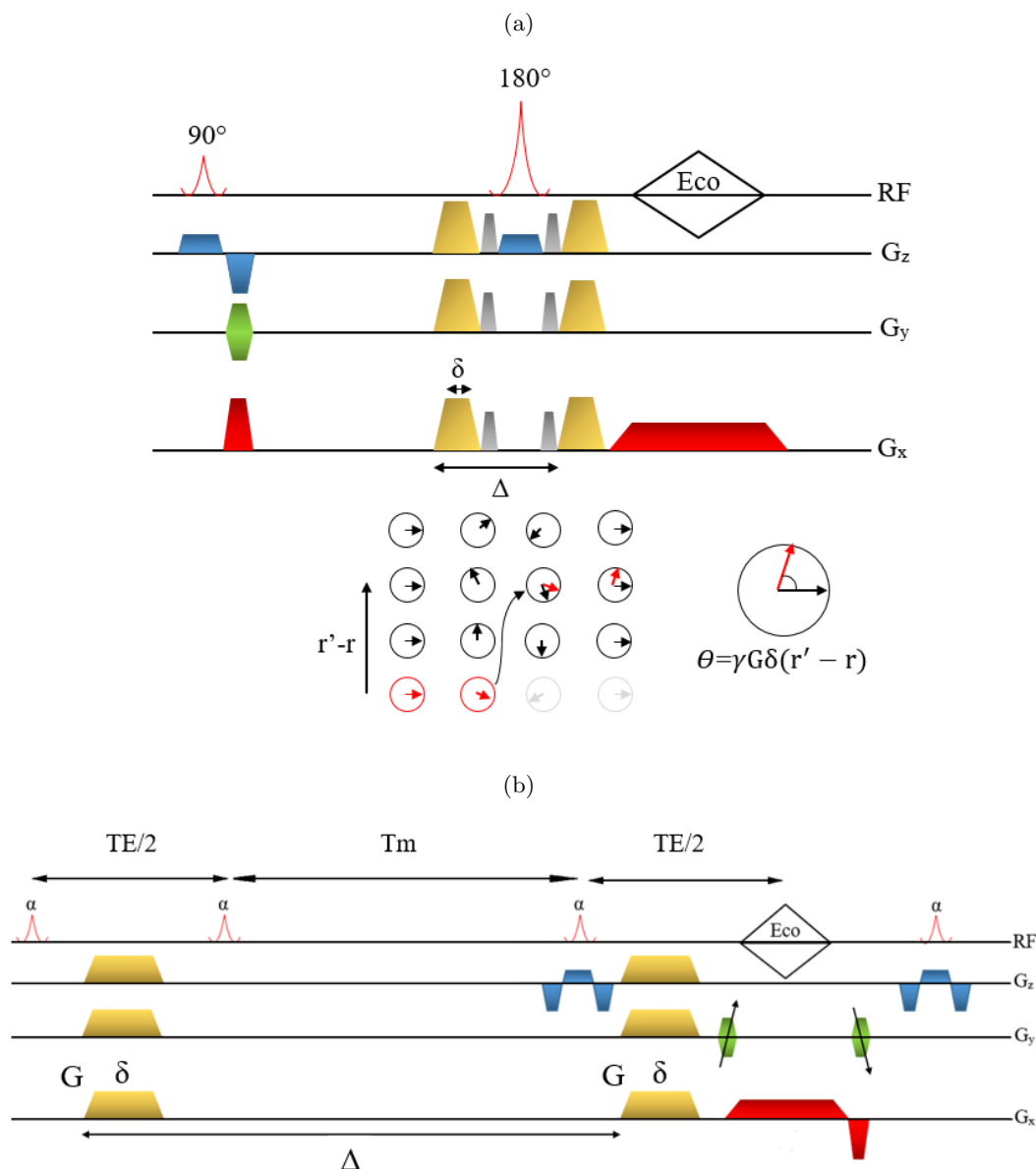


Figura 2.19: DWI en secuencias espín-eco y eco gradiente. (a) Esquema de secuencia SE pesada en difusión. Los círculos esquematizan el desfase y refase de espines estáticos (negros) y móviles (rojos) y θ es el cambio de fase neto después de la aplicación de los pulsos de codificación de difusión. (b) Esquema de secuencia turbo GRE SSFP pesada en difusión indicando la disposición de los gradientes de codificación de difusión de amplitud G , duración δ y duración de difusión Δ . Gradientes de codificación de difusión (Dorados), gradientes de codificación de fase (verdes), gradientes de codificación de frecuencia (rojo), gradientes crusher (gris), gradientes de selección de slice (azul). Imagen adaptada de la referencia Jones (2011).

Limitaciones de hardware

La ecuación 2.21 muestra la señal producto de la atenuación por difusión molecular traslacional siempre y cuando se considere un hardware ideal, esto es: pulsos RF perfectamente homogéneos, pulsos de gradiente rectangulares y campo principal completamente homogéneo. En los hardwares de MRI existen ciertas

limitaciones que ocasionan imprecisiones a la hora de medir la difusión. Las limitaciones principales y sus posibles soluciones se mencionan a continuación.

- El campo magnético principal B_0 debe ser extremadamente homogéneo para evitar que haya diferencias en las frecuencias de precesión de los espines de la muestra. Las regiones con inhomogeneidades en B_0 ocasionan mediciones erróneas de la difusión en la muestra reduciendo la calidad de la DWI. En el caso de DWI en secuencias SE, las inhomogeneidades en B_0 son contrarrestadas con la aplicación del pulso de 180° .
- La exactitud y precisión en la medida de la difusión en MRI radica en la aplicación del mismo pulso RF a toda la muestra para que la magnetización sea uniformemente transformada. La homogeneidad y sensibilidad de los pulsos RF depende directamente del tipo de bobinas utilizadas (bobinas de volumen o de superficie), siendo las bobinas de volumen (tipo jaula) las más utilizadas en experimentos de difusión ya que cuentan con una mejor SNR, cubren un campo de visión (FOV) efectivo mas grande y debido a su mayor homogeneidad del campo B_1 producido, transmiten y reciben mejor la señal RF.
- En el caso de los pulsos de gradiente, la capacidad de generar gradientes rápidos pero de gran amplitud es importante para minimizar la aparición de inhomogeneidades en B_0 y gradientes de fondo no deseados. Además la capacidad de encender y apagar los pulsos rápidamente permite reducir la duración del pulso y por lo tanto reducir T_E incrementando la SNR. Una desventaja notable es que debido a las rápidas interrupciones de los pulsos de gradiente se inducirán corrientes generadas por materiales conductores alrededor de la muestra (corrientes de Eddy).
- Las vibraciones mecánicas pueden causar efectos desfavorables en la medición de la difusión. Dichas vibraciones de las bobinas interfieren en la codificación frecuencial y de fase generando una incertidumbre en los resultados lo que traduce en borrones en las MRI. Las correcciones implementadas para corregir los efectos de las vibraciones mecánicas son similares a las aplicadas por cualquier tipo de movimiento durante la adquisición tales como filtros en el espectro de Fourier de la MRI. Por ultimo, el ruido acústico generado por la vibración de las bobinas puede generar ansiedad en los pacientes y posiblemente en movimientos involuntarios que afectan negativamente a las DWI.

Con lo anterior es notable la necesidad adicionar instrumental y diferentes consideraciones biológicas para obtener los resultados esperados teóricamente sin tener complicaciones. Idealmente tales complicaciones son minimizadas antes de la adquisición. Logrando RF y campos homogéneos, gradientes correctamente cuantificados, limitando vibraciones mecánicas, etc. se obtendrá una óptima DWI.

2.3. Perfusión

En la terminología médica, la perfusión sanguínea consiste en el aporte de nutrientes y oxígeno a un elemento tisular por medio de la sangre arterial y en el desecho de residuos del metabolismo tisular a través de la sangre venosa desoxigenada a la red capilar venosa. Desde este punto del documento, se empleará el término perfusión o técnicas ponderadas en perfusión (PWI) únicamente al estudio de los procesos hemodinámicos de este fenómeno.

En MRI, existe un modelo aproximado de la perfusión en el cual se la asume únicamente como la microcirculación a nivel capilar; dicho modelo es el IVIM que se tratará con más detalle en el siguiente capítulo. La perfusión en este modelo es debida a la fracción de sangre difundiendo y fluyendo por la red capilar de un vóxel determinado. Si se asume que la red capilar esta compuesta por segmentos capilares rectos (fig. 2.20), el término de atenuación F debido a la perfusión depende de la longitud media de los segmentos \bar{l} , de la velocidad media \bar{v} de los capilares y del tiempo medio de medición que es aproximadamente T_E (Breton., 1988). La expresión del termino de atenuación F del modelo de red capilar más utilizado es

$$F = e^{-bD^*(\bar{l}, \bar{v})}, \quad (2.22)$$

donde b es el factor de gradiente de la ecuación 2.20 y debido a que la dirección de la sangre en los capilares no tiene una dirección definida, la constante de perfusión $D^*(\bar{l}, \bar{v})$ es conocida como el coeficiente de pseudodifusión que toma la forma aproximada $\bar{l}\bar{v}/6$.

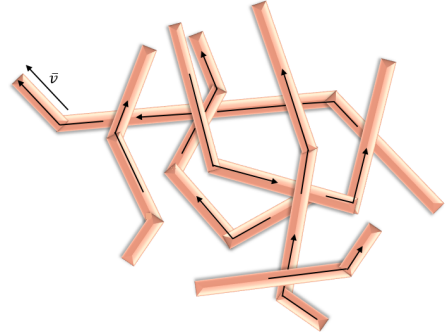


Figura 2.20: Modelo de perfusión mas común usado en la técnica IVIM. En este modelo se asume que el flujo de sangre cambia de segmentos capilares varias veces durante la secuencia, luciendo como un proceso de difusión debido a la distribución aleatoria de los capilares. Imagen adaptada de la referencia Breton. (1988).

El procedimiento para medir la perfusión utilizado en el mpMRI es la DCE que se basa en el uso de GBICA con el objetivo de reducir los tiempos de relajación T_1 en los tejidos por los que el contraste circula. Para observar los cambios en T_1 y la captación del medio de contraste se debe utilizar secuencias con perfusión rápida de serie dinámica^{IX} como la spoiled que en Philips es conocida como T1-TFE (Royal Philips Electronics N.V., 2008). Los resultados de la adquisición de perfusión en T_1 se almacenan en series de volúmenes que contienen las imágenes a diferentes tiempos y además se generan mapas y gráficos representados en diagramas intensidad-tiempo con los cuales a partir de su análisis se llegan a sacar conclusiones diagnosticas que en ocasiones no concuerdan con los resultados de otras técnicas. La forma general de las gráficas obtenidas para el pos-procesamiento de la

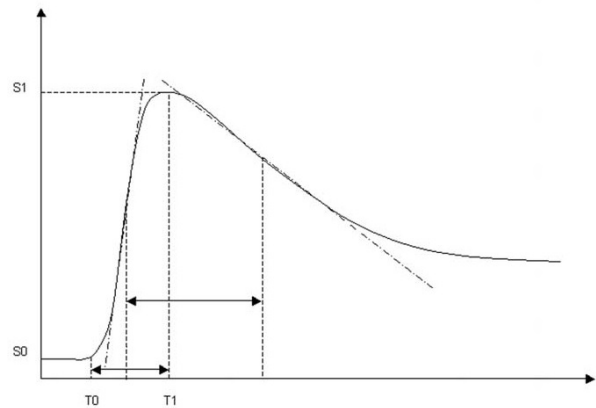


Figura 2.21: Gráfica de resultados de perfusión con contraste en T_1 donde S_0 es la intensidad inicial, S_1 es la intensidad punta (del pico), T_0 es el tiempo de llegada (tiempo de intensidad inicial) y T_1 es el tiempo de intensidad punta. Imagen tomada de Royal Philips Electronics N.V. (2008).

^{IX}Series de imágenes tomadas secuencialmente de una misma posición a tiempos cortos relacionados con el proceso biológico, en este caso el arribo de contraste y perfusión del mismo.

perfusión T_1 con sus diferentes parámetros se muestra en la figura 2.21.

A partir de los datos suministrados en la gráfica se obtienen los parámetros para hacer medición de la perfusión. Entre los parámetros obtenidos, los mas importantes son el *realce relativo* (ec. 2.23) el cual muestra el realce relativo de un píxel de un dinámico (volumen) determinado respecto al mismo píxel en el dinámico de referencia el cual es elegido por el usuario, *realce máximo* que es la diferencia entre la intensidad S_1 y S_0 , el *índice de absorción* (WASH IN) (ec. 2.24) que es la pendiente máxima entre T_0 y T_1 , el *índice de desaparición* (WASH OUT) (ec. 2.25) que corresponde a la pendiente máxima entre T_1 y el final de la medición y el *área bajo la curva* es la suma de todas las intensidades por debajo de la curva,

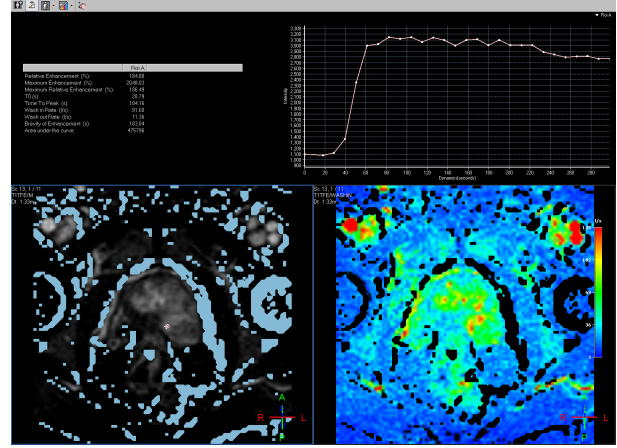


Figura 2.22: Resultado de una adquisición DCE de próstata. Arriba a la izquierda se ven los índices, a la derecha la curva de captación, la imagen de la izquierda abajo la T1-TFE y a la derecha el mapa Wash In.

$$\text{Realce relativo} = \left(\frac{\text{Intensidad(dinámico actual)}}{\text{Intensidad(dinámico de ref.)}} - 1 \right) \times 100 \quad (2.23)$$

$$\text{Wash In} = \text{Max} \left(\frac{\text{Intensidad(a)} - \text{Intensidad(a-1)}}{\Delta T} \right) \quad (2.24)$$

$$\text{Wash Out} = \text{Abs} \left[\text{Max} \left(\frac{\text{Intensidad(a)} - \text{Intensidad(a-1)}}{\Delta T} \right) \right]. \quad (2.25)$$

2.3.1. Elastografía por Resonancia Magnética (MRE)

El principio físico de la MRE se basa en los conceptos de viscosidad y elasticidad los cuales describen la respuesta de un cuerpo ante la aplicación de una fuerza externa (en este caso ondas pulsátiles), la cual ocasiona que éste se deforme y ejerza una fuerza opuesta evitando ser deformado (Hirsch, S, 2017). En el caso de cuerpos tipo elásticos, la fuerza opuesta los restaura a su forma inicial; en materiales viscosos, la resistencia a mantener su forma inicial disminuye con el tiempo y después de la aplicación de una fuerza, esta deformará al cuerpo y no podrá recobrar nuevamente la original.

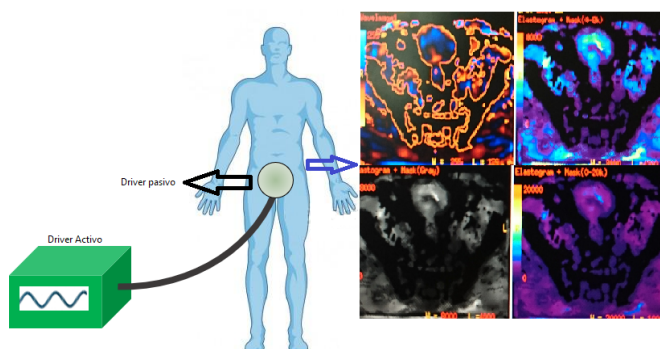


Figura 2.23: Esquema indicando: (izquierda) Driver activo ubicado en la sala de máquinas, el cual genera la onda mecánica; Esta onda se transmite por medio de una manguera plástica hacia el driver pasivo, el cual se coloca sobre la pared pélvica. Imágenes obtenidas (derecha): imagen shear waves (izq. arriba), (el resto) mapas de elastograma. Las imágenes en color rojo en el mapa de elastograma representan áreas de limitada elasticidad.

La MRE consiste en el aprovechamiento del equipo de resonancia magnética en conjunto con un hardware extra capaz de generar ondas longitudinales pulsátiles de baja frecuencia (65 Hz) hacia el interior de los tejidos y un software que verifique el paso de éstas y detecte las ondas transversales producidas en el tejido posterior al paso de la onda impartida. Estas ondas transversales se cuantifican y miden la dureza del tejido expresado en unidades de kilopascales (KPa). Aparte del magneto, el equipamiento consiste de una membrana circular plástica (driver pasivo) conectado a través una manguera también plástica a una bomba neumática (driver activo) desde el cual se genera la onda (fig. 2.23). Las ondas transversales o de cizalla son captadas por una bobina de superficie para luego ser reconstruida mediante una secuencia sensible al movimiento (Phase contrast) y transformada mediante un software específico. Los resultados son expresados en formas:

- Imagen en crudo, sobre la cual se hace el reproceso.
- Shear waves u ondas de imagen, las cuales permiten una rápida referencia visual para establecer si hubo o no una adecuada propagación de la onda.
- Mapas de elastograma, donde se muestra un mapa de colores de la rigidez de los tejidos y además permite comparar visualmente con la escala generada por el equipo y desde donde además se realizan mediciones cuantitativas utilizando la *imagen de confianza* (fig. 2.24), la cual marca con un puntillado las áreas cuya medición no ha sido confiable.

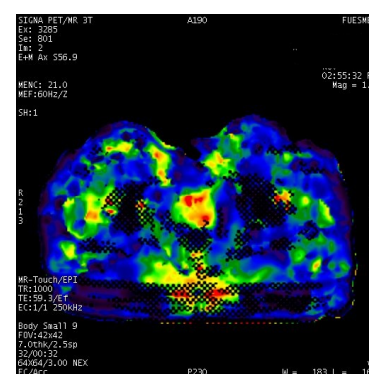


Figura 2.24: Imagen de confianza indicando el puntillado.

Para obtener los resultados se traza un ROI manualmente, evitando incluir en la muestra las zonas punteadas visibles en la imagen de confianza. La MRE es normalmente utilizada para detectar fibrosis y otro tipo de anomalías hepáticas pero es plausible utilizar esta técnica en estudio la rigidez de los tejidos a nivel de la próstata y servir como biomarcador de posibles tumores.

2.4. Glándula prostática

El estudio de la próstata ha tomado relevancia debido a que los índices de mortalidad en hombres en las últimas décadas a causa de afecciones en esta glándula son altos y no solo se reducen al cáncer (con acrónimo CA) sino que existen varias enfermedades que al no ser tratadas a tiempo pueden conllevar a consecuencias graves (infecciones, absesos, etc). Entre las enfermedades más comunes de la glándula prostática (sin incluir al pCA porque se detallará más adelante) se encuentran:

Hiperplasia Benigna de Próstata (BPH): Es un aumento de tamaño no canceroso de la glándula prostática que tiende a desarrollarse con la edad (40 a 45 años, fig. 2.25.a) ocasionando la compresión de la uretra y generando problemas urinarios. El crecimiento de la próstata genera síntomas tales como: orinar con más frecuencia (polaquiuria), urgencia miccional y en casos extremos incontinencia urinaria.

Prostatitis: Es una inflamación en la próstata muy común, que afecta al 50 % de los hombres en algún momento de su vida, ocasionada habitualmente por una infección bacteriana que puede ser de tipo aguda, crónica o inflamatoria asintomática. La prostatitis (fig.2.25.b) suele mejorar sin necesidad de tratamientos y si es provocada por infección bacteriana, se suele tratar con antibióticos.

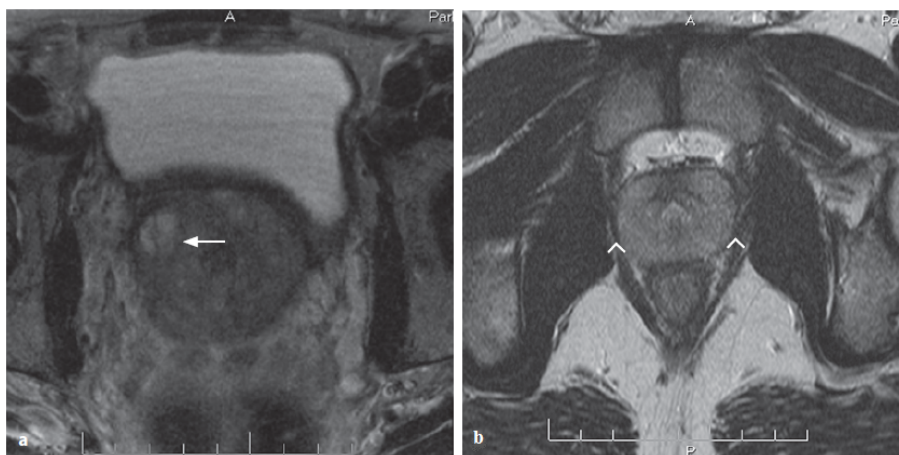


Figura 2.25: a) BPH en la parte anterior derecha de la base simulando un tumor, b) prostatitis en la zona periférica prostática. Imágenes tomadas de Bard (2009).

2.4.1. Fisiología y Anatomía

La próstata es un órgano glandular localizado entre el cuello vesical^X y el musculo transverso profundo del periné^{XI}. Su peso es aproximadamente 20 gramos con dimensiones $3 \times 4 \times 2 \text{ cm}^3$ (en una persona adulta). Entre las funciones principales de este órgano están:

- Servir de transcurso de la uretra prostática.
- Producir componentes del semen (citrato, calcio, ion fosfato, enzimas coagulantes, profibrinolisisina).

^XEl cuello vesical hace referencia a un grupo de músculos que conectan la vejiga con la uretra y que se contraen para retener la orina en la vejiga y se relajan para liberarla a través de la uretra.

^{XI}El periné es la región anatómica correspondiente al suelo de la pelvis, conformada por el conjunto de partes blandas que cierran hacia abajo el fondo de la pelvis menor.

- Intervenir en la eyaculación.
- Contienen estructuras relacionadas con la continencia.

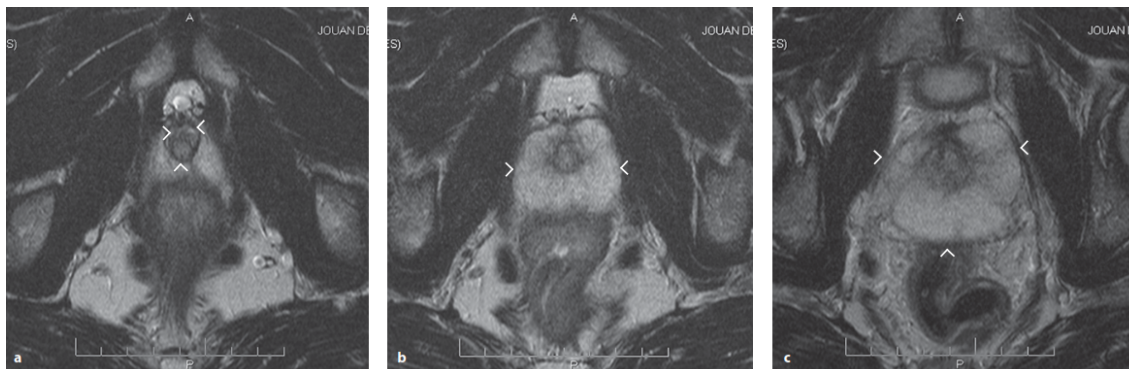


Figura 2.26: MRI wT₂ indicando las regiones de la próstata (corte axial). a) Apéx prostático. b) Zona media glandular. c) Base prostática. Imágenes tomadas de [Bard \(2009\)](#).

La próstata se divide de superior a inferior en una base (debajo de la vejiga urinaria), glándula media y apéx (fig. 2.26) y se encuentra dividida en cuatro zonas histológicas ([PI-RADS, 2015](#)) (fig. 2.27):

- **El estroma fibromuscular anterior (AS)**, contiene tejido no glandular.
- **La zona de transición (TZ)**, que rodea la uretra proximal y contiene el 5 % del tejido glandular.
- **La zona central (CZ)**, que rodea los conductos eyaculatorios, contiene aproximadamente el 20 % del tejido glandular.
- **La zona periférica exterior (PZ)**, la cual contiene entre el 70 % y 80 % del tejido glandular.

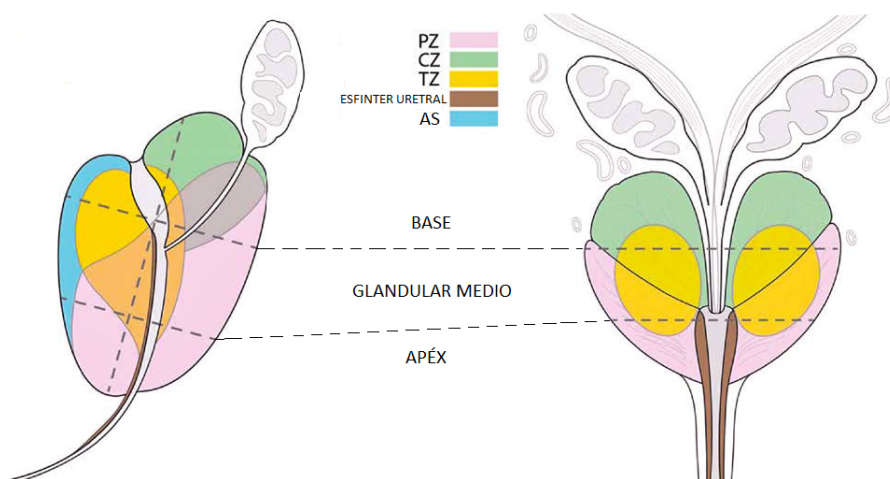


Figura 2.27: Esquema de la vista lateral izquierda (vista sagital) y posterior (coronal) de la próstata, indicando sus diferentes regiones histológicas. Imágenes tomadas y adaptadas de [PI-RADS \(2015\)](#).

En cuanto a las capas que conforman a la próstata se define: la cápsula (capa que rodea parcialmente a la próstata, formada por tejido fibromuscular); la pseudocápsula prostática (borde delgado y oscuro en la interfaz de la TZ con la PZ). Cuando se desarrolla BPH, la TZ representará un porcentaje creciente del volumen de la glándula ([PI-RADS, 2015](#)).

2.4.2. Cáncer de próstata

El pCA es la causa más común de muerte por CA en hombres entre 75 y 84 años de edad y rara vez se encuentra en hombres menores de 40 años (fig. 2.28). Existen características por las cuales algunas personas son más propensas a desarrollar pCA, entre ellas se encuentran: hombres de raza negra, mayores de 60 años, que tengan un padre o hermano con pCA, que han estado expuestos al Cadmio. Entre el 70 % -75 % de los pCA se originan en la PZ y entre el 20 % y el 30 % en la TZ. Los CA originados en la CZ son poco comunes y suelen ser secundarios a la invasión por los tumores en la PZ (PI-RADS, 2015). El pCA y la BPH se caracterizan por la excesiva reproducción de células epiteliales y la liberación anormal de las glicoproteínas denominadas antígenos prostáticos específicos (PSA) cuya presencia en la sangre sirve como un indicador de anomalías en la glándula prostática.

Según [National Cancer Institute \(2017\)](#), el número de nuevos casos de pCA fue de 119.8 por 10^5 hombres al año. El número de muertes fue de 20.1 por 10^5 hombres al año (fig. 2.29). Estas tasas se ajustan a la edad y se basan en casos y defunciones 2010 – 2014. Aproximadamente 11.6 por ciento de los hombres serán diagnosticados con pCA en algún momento durante su vida, sobre la base de datos de 2012 – 2014.

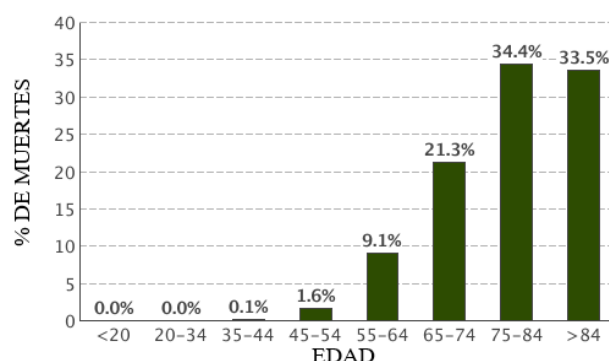


Figura 2.28: Porcentaje de muertes por pCA por edades. Datos tomados de [National Cancer Institute \(2017\)](#).

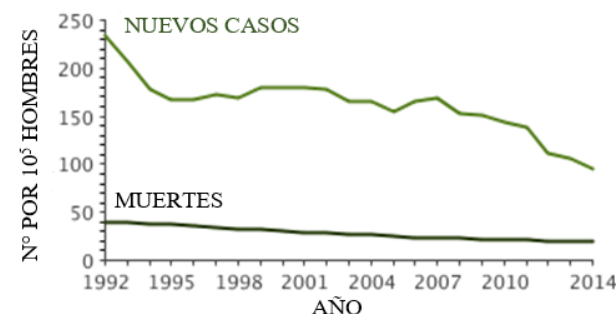


Figura 2.29: Número de nuevos casos y defunciones por cada 10^5 hombres. Datos tomados de [National Cancer Institute \(2017\)](#).

En comparación con otros tipos de cáncer, el pCA es muy común (el tercer tipo de CA más común) y se estiman 161360 nuevos casos y 26730 muertes para el 2017. Dependiendo

Estadio	(%) de casos	S.R a 5 años. (%)
Localizado	79	100
Regional	12	100
Distante	5	29.8
Desconocido	4	81.2

Cuadro 2.2: Porcentajes en el diagnóstico y supervivencia relativa (S.R) a 5 años de los diferentes estadios del pCA. Datos tomados de [National Cancer Institute \(2017\)](#).

tico en pCA.

de la extensión del cáncer se determina el tipo de tratamiento que se aplique al paciente influyendo en su sobrevida. El CA puede ser localizado si se encuentra sólo en la parte del cuerpo donde comenzó, pero si se ha extendido a una parte diferente del cuerpo, la etapa es regional o distante. La supervivencia a 5 años del pCA localizado es del 100 %. En la tabla 2.2 se muestra el porcentaje de casos y supervivencia relativa de 5 años por etapa en el momento del diagnóstico.

En el caso de la Argentina, con base a estadísticas del ministerio de salud de la Nación **DEIS (2016)** la mortalidad debida al pCA ha ido en descenso de manera significativa desde el año 2008 con una velocidad de cambio del 4 % anual (fig. 2.30). A nivel provincial, la mortalidad por pCA más elevada en 2014 se registró en Misiones (18.48 por cada 10^5 hombres). La tasa bruta de mortalidad a nivel nacional fue de 17.73 y la estandarizada por edad según población mundial es de 12.44 por 10^5 hombres.

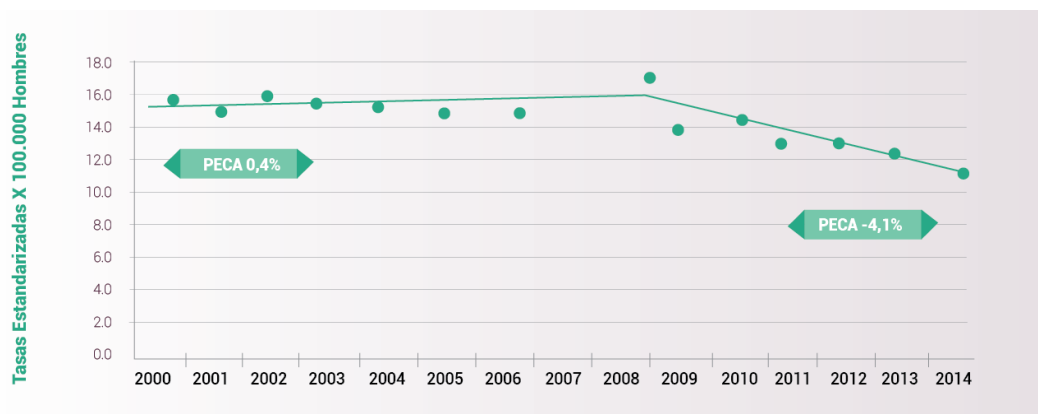


Figura 2.30: Tendencias de mortalidad específica por pCA. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 10^5 hombres. Gráfica tomada de **DEIS (2016)**.

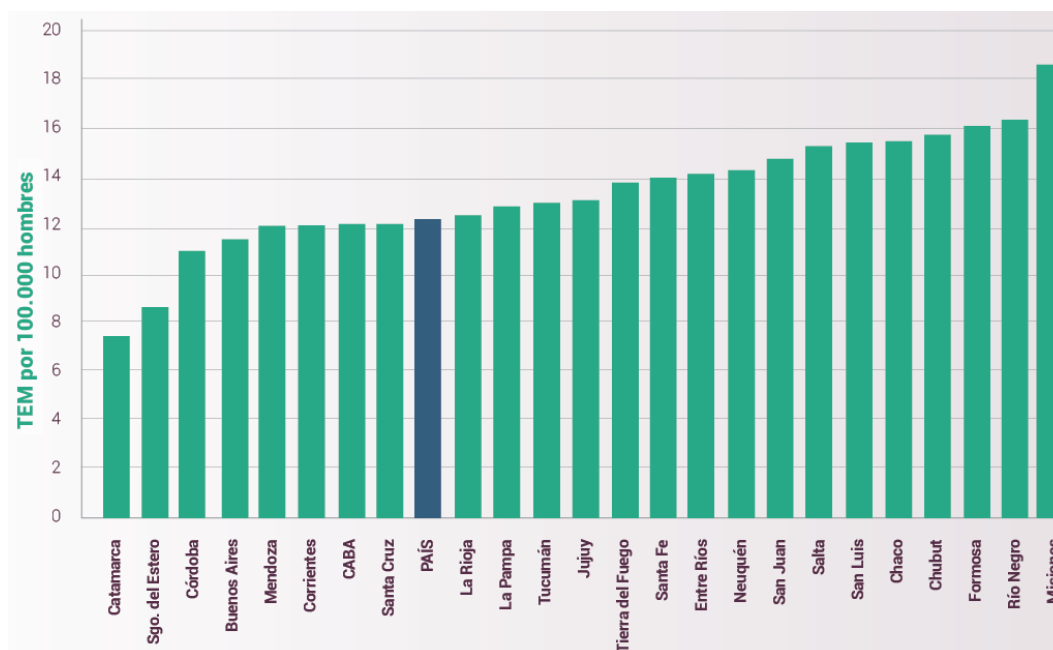


Figura 2.31: Mortalidad por pCA en jurisdicciones de argentina en el año 2014. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 10^5 hombres. Gráfica tomada de **DEIS (2016)**.

Debido a la no manifestación del pCA en estadíos tempranos, surge el tan alto índice de muertes tanto a nivel nacional como mundial a causa de esta enfermedad. En la actualidad existen métodos mediante los cuales se pueden detectar anomalías en la próstata de manera temprana; en primera instancia se procede a tacto rectal, medición de PSA^{XII}, ecosonograma con biopsias sextantes, entre otros. Los métodos de detección mencionados anteriormente tienen ciertas limitaciones que han sido complementadas gracias

^{XII}Se considera que los niveles normales de PSA están por debajo de 4 ng/ml pero recientes estudios han demostrado presencia de pCA con PSA_t 4 ng/ml. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>

al desarrollo de la mpMRI y técnicas similares.

2.4.3. MRI de próstata

Uno de los objetivos de la MRI de próstata es la localización e identificación de anomalías que correspondan a un clínicamente significativo pCA (PI-RADS, 2015). Existen diferentes alternativas de obtención de MRI de próstata dependiendo de los requerimientos médicos, entre ellas se encuentran las wT_1 , wT_2 , DWI (ADC) y DCE. Las técnicas mencionadas anteriormente cumplen papeles determinados a la hora de analizar la próstata, pero clínicamente se sugiere que todo mpMRI debe incluir las secuencias wT_1 y wT_2 .

- Las imágenes wT_1 son utilizadas principalmente para determinar la presencia de hemorragia dentro de la próstata y las vesículas seminales, para identificar metástasis óseas y también son usadas para delinear el contorno de la glándula.
- Las imágenes wT_2 se emplean para terminar de definir la anatomía prostática: para evaluar anomalías dentro de la glándula y para evaluar la extensión de la lesión hacia estructuras vecinas. El CA identificado por este tipo de imágenes puede mostrarse como lesiones focales hipointensas pero estas hipointensidades también podrían tratarse de anomalías que no son necesariamente CA como prostatitis, hemorragia, atrofia glandular, hiperplasia benigna, cicatriz de una biopsia, etc (PI-RADS, 2015).

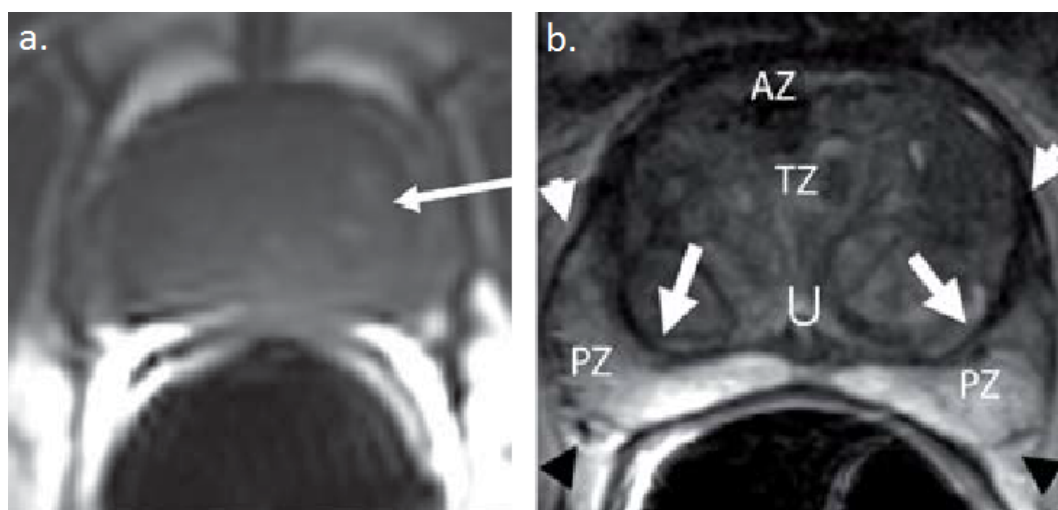


Figura 2.32: a) Imagen de próstata wT_1 . b) Imagen de próstata wT_2 marcando sus zonas histológicas. Imágenes tomadas y adaptadas de J. Vilanova (s.f.).

Debido a los reducidos campos de visión en los estudios de la próstata es necesaria una mayor sensibilidad, por tal razón el mpMRI incluye las DWI y las DCE. Las imágenes en T_2 muestran a los tumores como áreas de baja intensidad, con una sensibilidad de 71 % y especificidad del 77 % dentro de la PZ (Yağci AB, 2010). Por su parte, las DWI poseen mayor sensibilidad y especificidad de 84 % y 82 % respectivamente en la PZ (Yağci AB, 2010) basándose en el movimiento Browniano del agua: En una próstata normal, el agua circula libremente y cuando existe presencia de tumores, estos se mostrarán hiperintensos debido a su restringido movimiento. Los mapas de difusión ADC muestran a los tumores como regiones negras. Con las imágenes DCE se aprovecha la vascularización de los tumores (angiogénesis) y su diferencia con

el tejido de próstata normal; por medio de la tasa de lavado del líquido de contraste se puede diferenciar el tejido normal del tumoral. La DCE MRI se considera la secuencia más sensible en la identificación de CA en la PZ y TZ (J. Vilanova, s.f.) pero existe la restricción en la aplicación de esta técnica en personas que tengan problemas renales ya que el material de contraste que normalmente es gadolinio puede causar en ellas fibrosis nefrótica sistémica^{XIII}. Para solucionar el problema del gadolinio existen técnicas entre ellas la que se propone en este trabajo capaces de generar imágenes de perfusión sin necesidad de material de contraste. El conjunto de imágenes que conforman un MPMRI estándar se muestran en la figura 2.33.

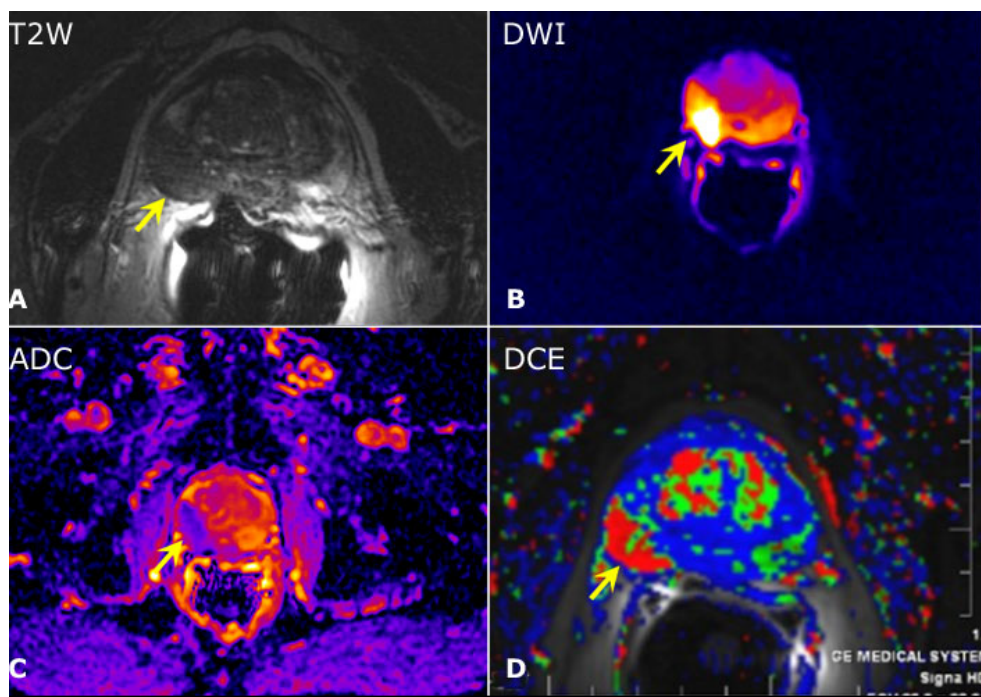


Figura 2.33: Imágenes MPMRI evidenciando un tumor en la PZ. A) wT₂, B) en difusión DWI, C) coeficientes de difusión aparente ADC, D) imagen DCE de un paciente con pCA. Imágenes tomadas de Miller, J.C., y Phil, D. (2015).

^{XIII}Hace referencia a un engrosamiento de la piel, órganos y demás tejidos <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=safety-contrast>

Bibliografía

- Bard, R.L (2008). *Dynamic Contrast-Enhanced MRI Atlas of Prostate Cancer*. ISBN 978-3-540-78422-7.
- Chatfield, M (2015). Prostate Imaging - Reporting and Data System PI-RADS. (American College of Radiology., USA).
- D.J., G. (1999). *Introduction to electrodynamics*. ISBN 0-13-805326-X.
- DEIS (2016). Ministerio de salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS. (SIVER/INC., Argentina).
- Hisch, S., Braun, J, Sack, I. (2011). *Magnetic Resonance Elastography, Physical Background and Medical Applications*. ISBN 978-3-527-34008-8.
- Derek K. Jones (2011). *Diffusion MRI Theory, Methods, and Applications*. ISBN 978-0-19-536977-9.
- Elster A.D (1993). Gradient-Echo MRI Imaging: Techniques and Acronyms. *Radiology 1993: 1-8*.
- FUESMEN (2017). Fundación Escuela de Medicina Nuclear. Servicio de imágenes por resonancia magnética. Ciudad de Mendoza, Argentina
- Gili, J. (2003). Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen. Registro Propiedad Intelectual: B-5124-2. Barcelona: , *V:03-2*.
- J. Vilanova, J. B., J. Comet (s.f.). Usefulness of magnetic resonance imaging in prostate cancer. Girona, España.
- Le Bihan D (1988). Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. *Magn Reson Med 7: 346-351*.
- Le Bihan D., Breton E. (1988). Separation of diffusion and perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. *Magn Reson Med 7: 497-503*.
- Le Bihan D (1991). Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q 7: 1-30*.
- Levitt, M.H (2008). *Spin Dynamics Basics of Nuclear Magnetic Resonance*. ISBN 9780470511183.
- Lizarraga, A. M (2016). Análisis de actividad neuronal estructural a través de técnicas de imagenología por resonancia magnética en patologías neurológicas/neuropsiquiátricas.. (Instituto Balseiro, Fundación Escuela de Medicina Nuclear., Argentina).
- Mattiello J, Basser PJ, Le Bihan D (1994). Analytical expressions for the b matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. *J Magn Reson 108: 131-141*.

- McNab JA , Miller KL (2008). Sensitivity of diffusion weighted steady state free precession to anisotropic diffusion. *Magn Reson Med* 60 : 405 – 413.
- Miller, J.C., Phil, D (2010). Multiparametric MR Imaging for Prostate Cancer. (Massachusetts General Hospital, Department of Radiology., USA).
- National Cancer Institute (2017). *Surveillance, Epidemiology, and Results Program*. Disponible en la direccion web: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- Royal Philips Electronics N.V. (2008). Manual de aplicación-Métodos de adquisición. *Philips Medical Systems Nederland B.V. Pags: 252-258*.
- Sprawls, P (2000). *Magnetic resonance imaging*. Medical Physics Publishing.
- Villagrán, A. G (2015). Análisis de patologías psiquiátricas a través de secuencias moleculares y espectroscopía por RMN. (Fundación Escuela de Medicina Nuclear., Mendoza, Argentina).
- Winston, G. P (2012). The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion mri. *Quant Imaging Med Surg*, 2.4 , 254-265.
- Yağci AB, Ozari N, Aybek Z, Düzcan E. (2010). *The value of diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection and localization*. Diagnostic and intervencional radiology. Ankara, Turquía. Disponible en la direccion web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20694948>

Capítulo 3

Intra-Voxel Incoherent Motion (IVIM)

La técnica IVIM fue creada inicialmente para visualizar movimientos microscópicos traslacionales de agua in vivo (Breton., 1988). Clásicamente la IVIM es obtenida con secuencias SE pero esto resultaba en tiempos de adquisición largos (aprox. 17 min), por esta razón las secuencias utilizadas en la actualidad para medir los movimientos incoherentes a escala de vóxel se basan en las conocidas secuencias rápidas como lo es la eco planar espín-eco (SE-EPI) y las FAST GRE SSFP (fig.2.19b) las cuales generan las imágenes para el análisis IVIM en menos tiempo (aprox. 10 min dependiendo de la cantidad de b 's a utilizar).

En los tejidos biológicos, los movimientos incoherentes microscópicos incluyen la difusión de agua a nivel intra y extracelular y la microcirculación de sangre por la red capilar o perfusión (fig.3.1) mencionados en el capítulo anterior. La atenuación de la señal “ A ” producida por estos dos movimientos son tenidos en cuenta en esta técnica y asumiendo que ambos componentes tienen el mismo valor de D , A toma la forma:

$$A = [(1 - f) + fF]\exp(-bD), \quad (3.1)$$

en la cual b es el factor gradiente, F es el termino de atenuación debido a la perfusión (ec. 2.22) y f es la fracción de agua fluyendo y perfundiendo en los capilares. En este modelo biexponencial, según Jones (2011), para un D^* y D dados, el efecto de la perfusión se observa para valores de b bajos ($< 200 \text{ s/mm}^2$) en una gráfica de $\ln(A)$ vs b (fig. 3.2). Debido a la existencia de estos dos movimientos no se habla de un único coeficiente de difusión sino un coeficiente de difusión aparente (ADC) que tiene en cuenta tanto a D como a D^* los cuales entre sí tienen una diferencia de un orden de magnitud aproxi-

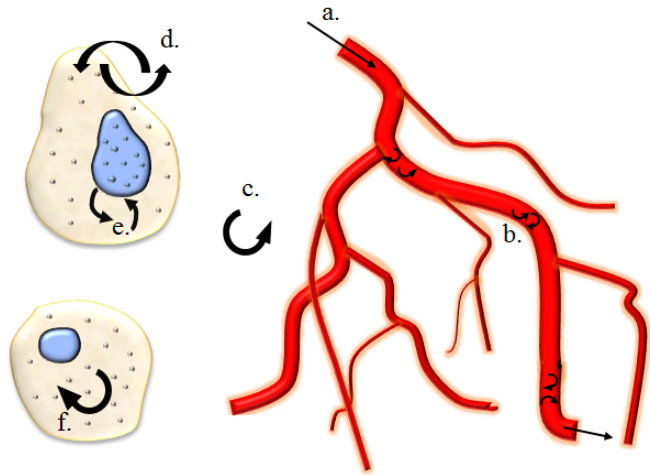


Figura 3.1: Modelo de un tejido biológico. (a) y (b) corresponden a la fracción f de agua fluyendo y difundiendo por los capilares respectivamente. La restante fracción $(1 - f)$ corresponde a la difusión pura del agua en el espacio extracelular (c) e intracelular (f). También existen procesos de difusión en la interfaz núcleo-citoplasma (e) y citoplasma-espacio extracelular (d). Los procesos de difusión desde el espacio extracelular al interior de los capilares y viceversa en los tiempos de medida (100 ms) son despreciables. Imagen adaptada de la referencia Breton. (1988).

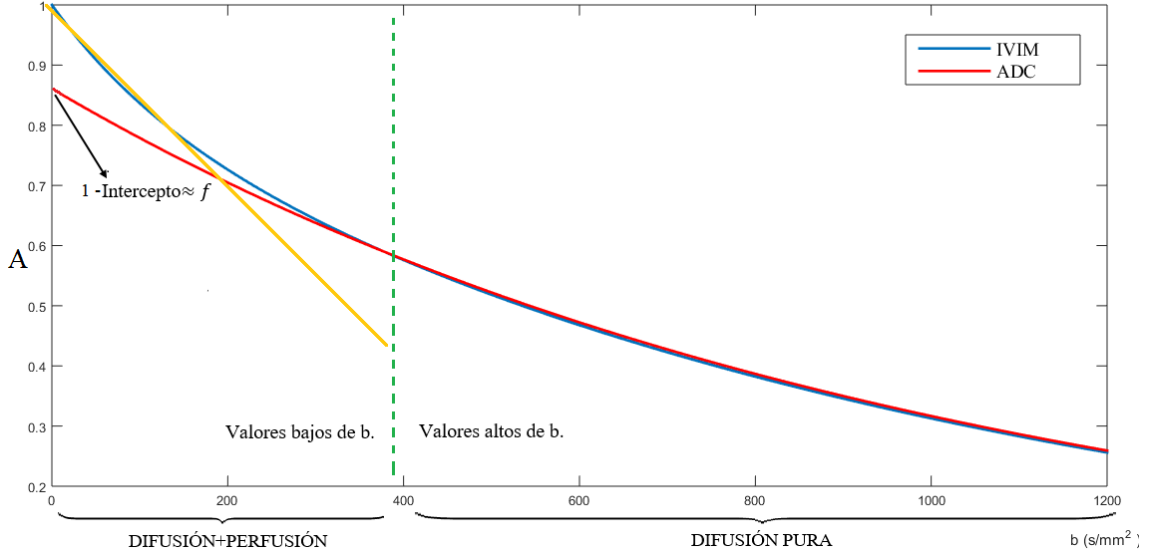


Figura 3.2: Gráfica de la atenuación IVIM vs el factor de gradiente (azul). Al comparar el modelo IVIM con el monoexponencial (línea roja) se observa la diferencia en las atenuaciones para valores bajos de b debida a las microcirculaciones en los capilares las cuales son ignoradas en este modelo sobreestimando el ADC.

madamente. El IVIM fue desarrollado para cuantificar tanto la difusión como la perfusión basándose en el ADC y por consiguiente en la DWI. El ADC es igual a D cuando el único movimiento traslacional presente es la difusión, pero los iniciadores de esta técnica observaban en sus mediciones que el ADC era a menudo más grande de lo esperado lo cual se debía a las microcirculaciones en la red capilar. En vista de la sobreestimación de D , el primer trabajo con IVIM consistió en mostrar la contribución de la microcirculación en los capilares al ADC y separar la difusión de la perfusión sin usar material de contraste. El ADC es obtenido usando un par de secuencias:

$$ADC \equiv \frac{-\ln[A(b)/A(b_0)]}{b - b_0}, \quad (3.2)$$

donde b y b_0 son los factores de gradiente. Esta expresión se consigue de dividir dos señales que se diferencian únicamente en el factor gradiente de manera que los términos de T_1 y T_2 contribuyentes a la atenuación de la señal se anulan. La contribución de la fracción de perfusión f al ADC se puede obtener combinando las ecuaciones 3.1 y 3.2. Breton. (1988) considera inicialmente una secuencia estándar en la cual los movimientos de difusión y perfusión generan una atenuación nula, esto significa que $F_0 \simeq 1$ y $\exp(-b_0) \simeq 1$ entonces $A_0 \simeq 1$. En este trabajo, las secuencias utilizadas son las SSFP (fig.3.3.a), así, se aplica una secuencia que contenga un gradiente de codificación de difusión lo suficientemente largo o fuerte (valores de b grandes, fig.3.3.b) para que $fF_1 \ll (1-f)$ y la componente de perfusión de la atenuación sea despreciable. La atenuación de esta secuencia será:

$$A_1 = (1-f)\exp(-b_1D), \quad (3.3)$$

de tal forma que obedeciendo a la ecuación 3.2 dadas las atenuaciones A_0 y A_1 , el ADC será

$$ADC = \frac{-\ln[A_1(b_1)/A_0]}{b_1} = \frac{-\ln[(1-f)\exp(-b_1D)]}{b_1} = D + \frac{\ln[1/(1-f)]}{b_1}, \quad (3.4)$$

y debido a que en la mayoría de los casos $f \ll 1$ entonces

$$ADC \simeq D + \frac{f}{b_1}, \quad (3.5)$$

observando -como se mencionó antes- que la sensibilidad a la perfusión disminuye al aumentar b .

Ahora, para separar los términos de difusión y perfusión (y por consiguiente obtener dos comportamientos por separado) es necesaria una tercera secuencia (fig. 3.3.c) similar a la segunda con la única diferencia de que el gradiente de codificación de difusión es mas fuerte generando una atenuación de la señal A_2 . Debido a los fuertes pulsos de gradientes (grandes valores de b) que generan las atenuaciones A_1 y A_2 , el término de perfusión es despreciable y bajo esas condiciones el $ADC = D$. Conocido el coeficiente D y utilizando el ADC IVIM obtenido de la combinación de las atenuaciones A_0 y A_1 (ec. 3.4) es posible obtener una imagen pura de perfusión sin necesidad de GBCA, así,

$$f = 1 - \exp[-b_1(ADC - D)]. \quad (3.6)$$

Se puede observar que no es necesario conocer la velocidad ni la longitud media de los capilares (D^*) ya que F no se utiliza en ninguna expresión.

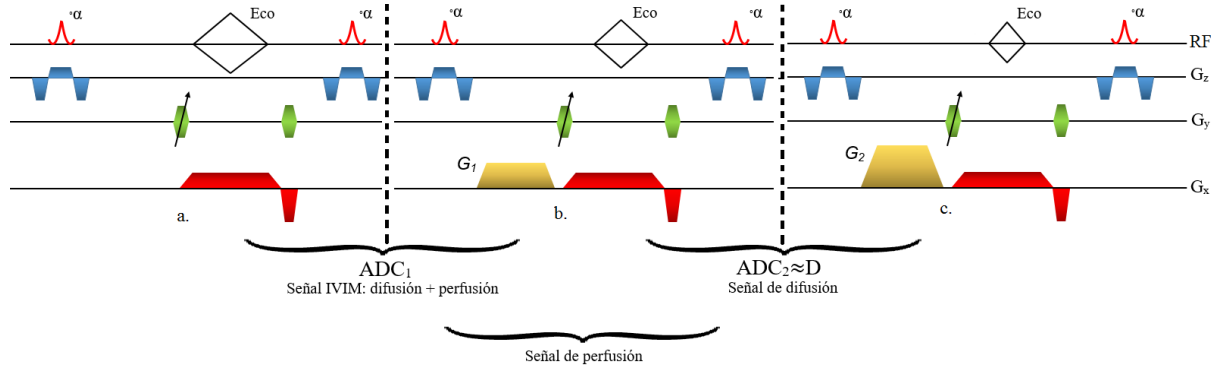


Figura 3.3: Procedimiento para la separación de difusión y perfusión. En el esquema se muestran las tres secuencias SSFP utilizadas: con (a) y (b) se obtiene la señal IVIM, las secuencias de (b) y (c) que solo se diferencian por la magnitud del gradiente de codificación de difusión (G) se utilizan para obtener una señal de difusión pura la cual puede ser restada a la señal IVIM para así obtener una señal de perfusión pura. Imagen adaptada de la referencia Breton. (1988).

Otra manera de separar la difusión de la PWI es generar por medio de un software una regresión exponencial basada en el modelo IVIM (ec. 3.1) pero para ello son necesarias varias señales con distintos valores de b con el objetivo de mejorar la regresión, lo cual también incrementa el tiempo de la adquisición y posprocesamiento de las imágenes. La forma de la función preestablecida del modelo de regresión biexponencial es

$$f(x) = a_1 e^{-a_2 x} + a_3 e^{-a_4 x}, \quad (3.7)$$

que al compararla con el modelo de atenuación IVIM (ec. 3.1), el parámetro $a_1 = 1 - f$, $a_2 = -D$, $a_3 = f$, $a_4 = -(D + D^*)$. Cabe resaltar que el método de regresión exponencial doble es más preciso que el basado en pares de señales usado por Breton. (1988) porque se obtienen valores de D y D^* a partir de varias en señales con varios valores de b .

En la próstata, la técnica IVIM ha mostrado resultados aceptables en la diferenciación entre tejido sano

y tumoral así como la identificación de BPH y prostatitis. En una próstata sana la PZ muestra más hiperintensidad que la CZ en un mapa D mientras que los tumores se muestran como zonas hipointensas. Algo similar sucede con el mapa f en el que los tumores muestran hipointensidad en comparación al tejido sano o con otro tipo de patologías (BPH ó prostatitis). En el caso del mapa D^* , se muestra a los tumores como zonas hiperintensas debido a que estos suelen tener gran vascularización y por lo tanto la velocidad de la sangre es comparativamente mayor. Algo a destacar de los mapas f es lo contradictorio que parece que los tumores se muestren hipointensos ya que se supone que las neoplasias tienen una fracción de sangre fluyendo por sus capilares. Se debe tener en cuenta que la fracción de perfusión f no tiene correspondencia directa con los parámetros que entran en juego en la técnica DCE (mapa V_p) ya que la primera mide la fracción de sangre fluyendo por los capilares mientras que la segunda mide el volumen fraccional de plasma en sangre. Para realizar una correlación directa de estas dos técnicas se debería considerar el órgano a analizar y el tipo de lesión además del valor de T_E y de los valores de b utilizados (Pang Y., 2013).

Bibliografía

- Derek K. Jones (2011). *Diffusion MRI Theory, Methods, and Applications*. ISBN 978-0-19-536977-9. Pags: 67-68.
- Frances R.M. (2016). Diffusion-weighted imaging breaks new ground in abdomen. *European Society of Radiology*. <http://www.auntminnieeurope.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=612645>
- Le Bihan D (1988). Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. *Magn Reson Med* 7: 346–351.
- Le Bihan D., Breton E. (1988). Separation of diffusion and perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. *Magn Reson Med* 7: 497–502.
- Pang Y., Turkbey B., Bernardo M., Kruecker J., Kadoury S, Merino MJ., (2013). *Intravoxel incoherent motion MR imaging for prostate cancer: an evaluation of perfusion fraction and diffusion coefficient derived from different b-value combinations*. *Magnetic resonance in medicine*. *Magn Reson Med*. 69(2): 553-562. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413736/>

Capítulo 4

Metodología

En vista de que la mpMRI se ha convertido en una de las principales herramientas para detectar y tratar a tiempo patologías (principalmente el CA), se ha optado por buscar nuevas técnicas capaces de mejorar la capacidad diagnóstica, de reducir los tiempos de adquisición y de evitar los GBCA, entre esas técnicas se encuentra la IVIM. En este capítulo se especifican los procedimientos utilizados para selección de los sujetos de estudio, la adquisición de las imágenes, diseño del software de posprocesamiento así como características y protocolos de los equipos utilizados de los el estudio de la próstata fundamentados en la teoría tratada en los capítulos anteriores y en la colaboración interdisciplinaria del personal de la FUESMEN (médicos especialistas en abdomen y pelvis, físicos médicos, técnicos).

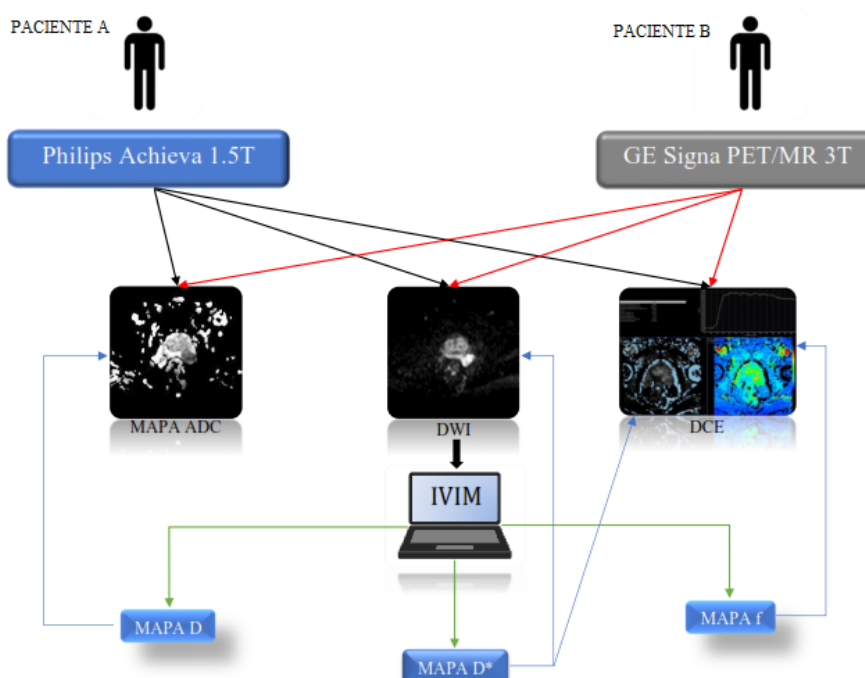


Figura 4.1: Diagrama ilustrativo de la metodología seguida en el desarrollo del trabajo. Posterior al análisis y a la obtención de las imágenes IVIM, estas son comparadas por las imágenes producto de la mpMRI estándar.

4.1. Equipamiento

Se trabajó con los equipos Philips modelo Achieva Nova dual 1.5 Teslas y con el General Electric Signa PET/MR MP24 3.0 Teslas; el ingreso del paciente al escáner fue en forma de cúbito supino en la posición pies primero y con su respectiva protección auditiva. La bobina (Philips Sense XL torso Coil 16 canales o la GE UAA coil 16 canales) se coloca encima del paciente y es asegurada por correas adhesivas sujetas a la camilla (fig. 4.3), de forma tal que cubra la superficie determinada desde el polo inferior renal hasta el piso de la pelvis.

En cada estudio se situaba tres colchonetas sobre la camilla con el objetivo de posicionar la zona de la próstata en la parte central del magneto principal la cual presenta un campo más homogéneo, se ajustaba al sujeto una faja para disminuir la influencia del movimiento abdominal, cobijas para reducir la cantidad de aire entre el sujeto y la bobina, una faja que ajustaba el driver pasivo del equipo MRE y un sensor que permitía el control de la respiración (objeto de otro proyecto de investigación). La comunicación oral con el paciente desde la consola de mando es constante durante la adquisición. Previo a cada estudio mpMRI, se inyecta 20 mg de buscapina a los pacientes por vía intravenosa para generar distensión de los músculos de la zona abdominopélvica y así evitar distorsiones en las adquisiciones y además se realizaron pruebas con un fantoma cuando el escáner estuvo inactivo por mas de dos horas.



(a) Sistema MR Philips Achieva Nova Dual con la bobina Sense XL torso Coil 16 canales. Imagen tomada de la referencia ([Royal Philips Electronics N.V., 2008](#)).



(b) Sistema híbrido MR/PET Signa MP24 de GE con la bobina GE UAA coil 16 canales. Imagen tomada de la referencia ([GE Healthcare., 2014](#)).

Figura 4.2: Equipos utilizados en el trabajo para la adquisición de las imágenes.



Figura 4.3: Posicionamiento del paciente, disposición de la bobina UAA y bomba de aplicación de contraste. Se intenta ubicar la zona de la próstata del paciente en el centro del magneto principal con el fin de obtener el campo más homogéneo posible. Imagen obtenida de FUESMEN.

4.2. Sujetos de estudio

Se tuvieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para la selección de los pacientes sujeto del estudio:

4.2.1. Criterios de inclusión

- Voluntarios hombres con un índice de masa corporal (IMC) menor o igual a 30, con edades entre 37 y 80 años.
- Adultos con pedido médico para resonancia magnética nuclear multiparamétrica de próstata de alto campo o PET/MR.
- Adultos con capacidad de leer y entender los términos del consentimiento informado.
- Que residan en el Gran Mendoza (Guaymallén, Godoy Cruz, Capital, Las Heras, Luján y Maipú).

4.2.2. Criterios de exclusión

- Voluntarios sin capacidad de entender las directivas del proceso de evaluación o terapéutico.
- Personas con claustrofobia o con incapacidad de permanecer 45 minutos en un escáner de MRI.
- Personas con un diámetro mayor a 60 cm a nivel de hombros o diafragma, que imposibilite su permanencia cómoda en el escáner MRI.
- Personas con implantes metálicos.
- Que no residan en el Gran Mendoza.

4.3. Adquisición, Procesamiento y Análisis

Las mediciones realizadas en este trabajo se hicieron en adultos con pedido médico para una mpMRI^I quienes aceptaron alargar el tiempo de estudio en 15 minutos por motivos de investigación. Al protocolo estándar se le modificó la secuencia DWI incrementando de tres a diez los valores de b y disminuyendo el numero de promediado de señal o NEX, se agregaron dos secuencias de MRE (a este ultimo cambio se lo denominará protocolo IVIM) y se adicionó una secuencia ASL (no es de interés en este documento). Todos los cambios en los parámetros de adquisición DWI fueron controlados y supervisados por el personal técnico, médico y físico médico de la FUESMEN; los b utilizados fueron seleccionados con base a la teoría (capítulo 3) y a mediciones preliminares que permitieron elegir los valores óptimos para el modelo propuesto. Se trabajó con las plataformas Philips y GE destinadas a MRI y con el software MATLAB en la creación del programa destinado al pos-procesamiento de las imágenes.

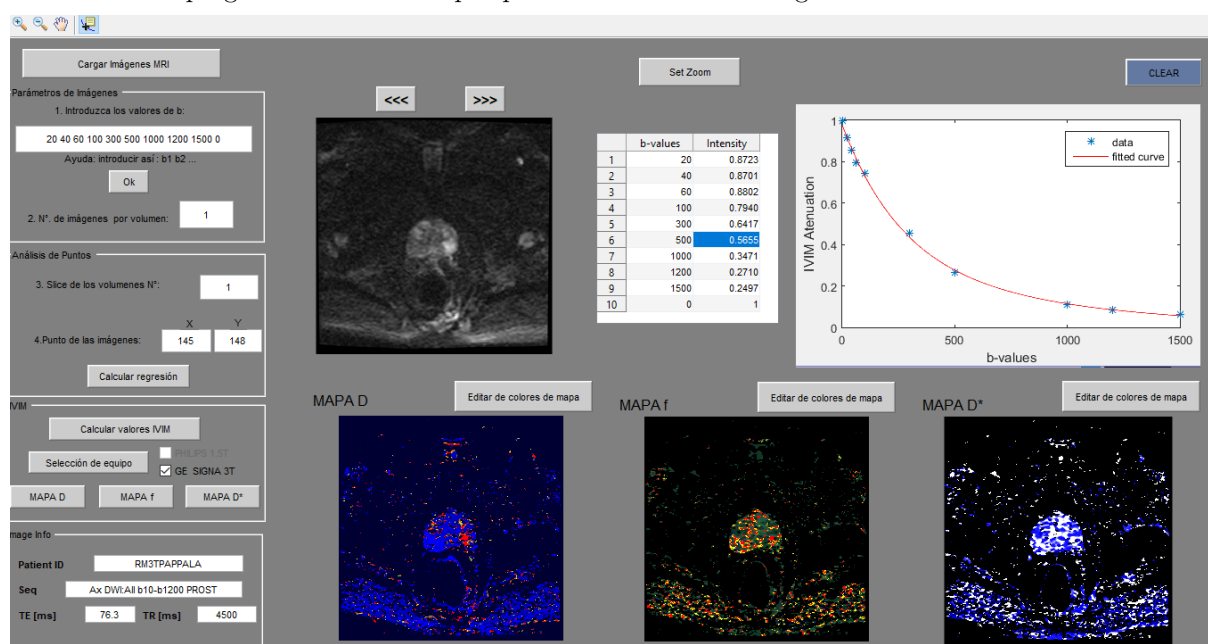


Figura 4.4: Entorno gráfico del programa diseñado para el análisis IVIM.

4.3.1. Protocolo de Adquisición IVIM

Las imágenes MRI de estudio fueron DWI basadas en secuencias (SE EPI) en el caso del equipo Philips Achieva y SSFP-GRE en el caso del GE Signa PET/MR, utilizando los valores de b de 0; 20; 40; 60; 100; 300; 500; 1000; 1200 y 1500 con 32 cortes por volumen con matrices de dimensiones entre los 176×176 hasta los 256×256 dependiendo del equipo, la imagen la decidió el médico. Los parámetros característicos de las secuencias son los siguientes: para el GE Signa PET/MR $T_E = 76.3$ ms, $T_R = 4500$ ms, $GAP = 0$, y con un $NEX = 3$ (promediado de señal); en el Philips Achieva se utilizaron $T_E = 85$ ms, $T_R = 5000$ ms, $GAP = 0$, y $NSA(NEX) = 6$.

Con el programa para el análisis biexponencial (MATLAB) se seleccionan las imágenes en formato DICOM^{II} pesadas en DWI y se almacenan en forma de matriz, la cual guarda la información de las intensidades de cada punto de los cortes seleccionados en forma de vectores que posteriormente junto a los

^IEn un protocolo mpMRI se adquieren imágenes: wT_1 axial, wT_2 en diferentes cortes, DWI (ADC), DCE y en algunas ocasiones se realiza espectroscopía por resonancia magnética (MRS) antes de la DCE.

^{II}Son siglas de Digital Imaging and Communication in Medicine, es el formato estándar de las imágenes utilizadas en medicina las cuales contienen gran cantidad de información sobre la adquisición.

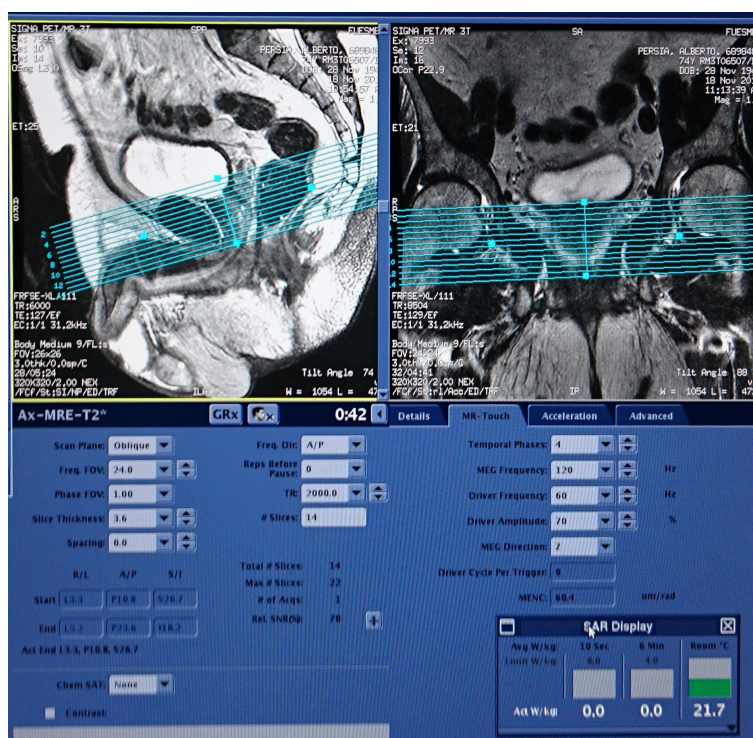


Figura 4.5: Plataforma GE, selección de volumen de estudio. Imagen obtenida de la consola.

valores de b son ajustados a la función exponencial doble del modelo IVIM (ec. 3.1).

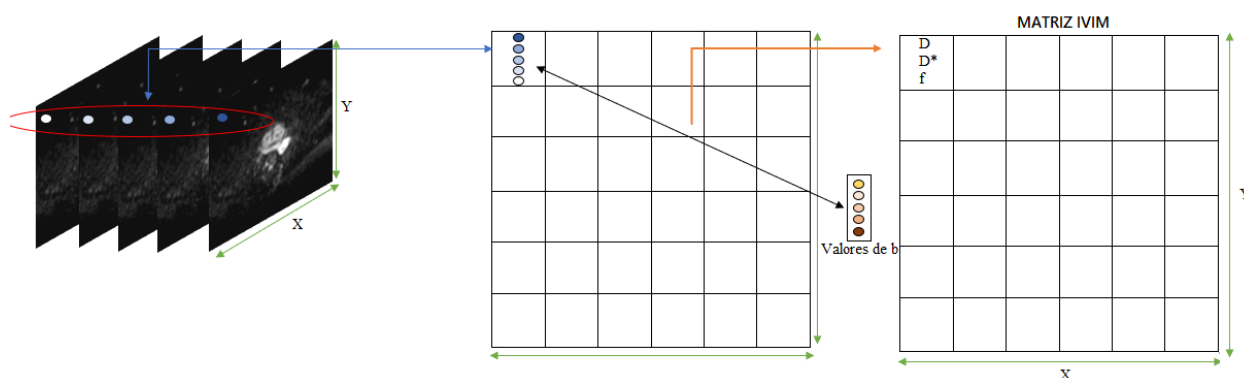


Figura 4.6: Esquema que muestra como se generan y almacenan los diferentes coeficientes IVIM.

La matriz IVIM, la cual contiene los D , D^* y f (fig. 4.6) es descompuesta en tres sub-matrices las cuales contienen por separado dichos coeficientes. Para garantizar que se muestren los puntos con coeficiente de determinación (R^2) aceptables, es decir, que únicamente se muestren los coeficientes que hagan una buena regresión exponencial doble, se genera una máscara de coeficientes de determinación y se la condiciona a que si sus valores son menores que el límite establecido entonces los convierta en ceros. Lo anterior ayuda a evitar puntos de la imagen que no brindan información útil para el estudio.

El programa también fue diseñado para analizar puntos en particular de la imagen a través una gráfica comparativa de las intensidades del punto en las diferentes imágenes de los volúmenes y la función biexponencial mejor aproximada (fig. 4.7), así, podemos comprobar si los puntos de las regiones de nuestro interés están respondiendo de manera correcta al modelo IVIM. Posterior a la obtención de los mapas

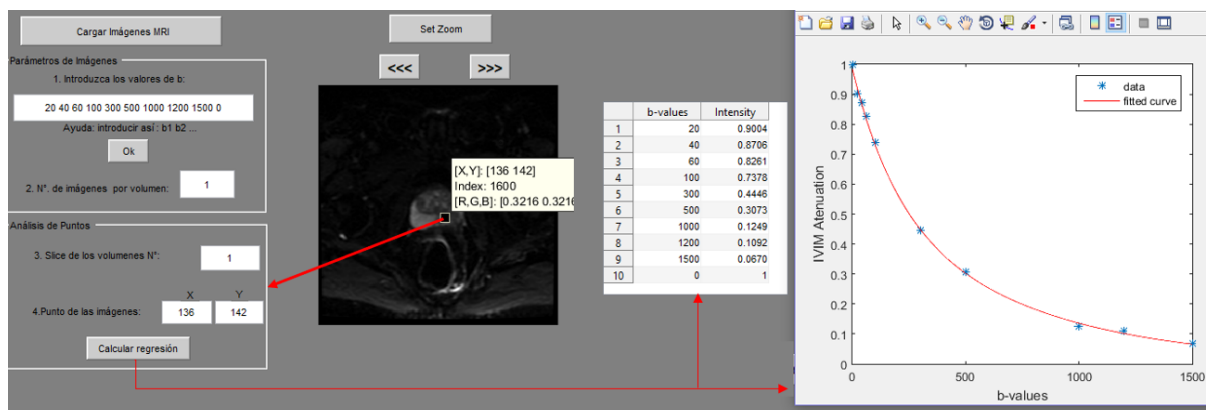


Figura 4.7: Sección del programa creada para análisis de un punto en particular. Los datos e imágenes se almacenan en el Workspace de MATLAB.

IVIM se comparan cualitativamente con los mapas generados por los softwares de posprocesamiento de los fabricantes (wT2, DWI/ADC, DCE).

Los tiempos del posprocesamiento IVIM eran largos (en un equipo Intel i5 sexta generación con 8 Gb de RAM se necesita de 55 minutos aproximadamente en procesar un slice) y debido a esto los médicos elegían el (los) slices con la mejor información en cada caso. Los médicos encargados de tal selección fueron el Dr. Andrés Dominguez (A.D) y el Dr. Maximiliano Noceti (M.N), médicos radiólogos con subespecialización (fellow) en abdomen y pelvis con 13 años de experiencia conjunta.

Bibliografía

GE Healthcare(2014). SIGNA PET/MR Technical Data. *GE Healthcare, U.S.A., Pags: A.1-A7.*

FUESMEN (2017). Fundación Escuela de Medicina Nuclear. Servicio de imágenes por resonancia magnética. Ciudad de Mendoza, Argentina

Royal Philips Electronics N.V. (2008). Manual de aplicación-Métodos de adquisición. *Philips Medical Systems Nederland B.V. Pags: 252-258.*

Capítulo 5

Resultados

El estudio IVIM fue realizado a 12 sujetos, solo se realizó la MRE a quienes se estudiaron en el escáner GE MR/PET 3T por disponibilidad de software y hardware (8 sujetos). Los médicos M.N y A.D se encargaron de analizar todos los casos y dar sus respectivas consideraciones médicas.

Paciente	Edad	Estudio	Equipo	Estudios anteriores
1	54	MPMRI de próstata Aplicación manual de contraste.	GE MR/PET 3T	Biopsia previa. PSA total= 6.99 ng/ml PSA libre= 0.71 ng/ml
2	55	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	GE MR/PET 3T	Biopsia con resultado: CA acinar infiltrante (invasión periuretral).
3	67	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	GE MR/PET 3T	PSA elevado persistente. Biopsia negativa.
4	77	MPMRI de próstata Aplicación manual de contraste.	GE MR/PET 3T	Biopsia: CA de próstata.
5	73	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	PHILIPS ACHEVA 1.5T	Diagnóstico: Insuficiencia renal. Taza de filtrado glomerular < a 30 ml/min No dializa (no se le puede administrar GBCA).
6	61	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	PHILIPS ACHEVA 1.5T	PSA elevado (21.02 ng/ml). Biopsia negativa
7	58	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	PHILIPS ACHEVA 1.5T	No presenta.
8	65	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	PHILIPS ACHEVA 1.5T	No presenta.
9	73	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	GE MR/PET 3T	Biopsia: Adenocarcinomas de próstata en PZ, TZ y ápex izquierdo. hiperplasia adenomatosa miofibrilar de próstata. PSA total=5.09ng/ml (23-03-2017) PSA total=4.12ng/ml (11-09-2017) Ecografía: Ecoestructura heterogénea difusa.

10	52	MPMRI de próstata Inyección de contraste con set de bomba	GE MR/PET 3T	Biopsia: Hiperplasia fibroadenomatosa de próstata. Prostatitis crónica focal Atrofia glandular focal. PSA: 15.30 ng/ml. Ecografía: Tamaño de próstata aumentado, bordes netos y regulares. Uroflujometría: RPM 82 CC.
11	68	MPMRI de próstata	PHILIPS ACHEVA 1.5T	No presenta.
12	67	MPMRI de próstata	GE MR/PET 3T	Biopsia: BPH fibroadenomatosa. Focos de prostatitis crónica inespecífica. PSA total: 10.79 ng/ml

Cuadro 5.1: Datos de los pacientes estudiados mediante la técnica IVIM.

En las posteriores tablas muestran las intensidades de las zonas anormales de cada caso. A las áreas hiperintensas se las representó con el símbolo \uparrow , a las hipointensas con \downarrow y a las isointensas con $-$; en el caso de las DCE y MRE se las calificó como positivas (P) o negativas (N) según sea el caso. A cada imagen analizada se le hizo un promedio de los parámetros IVIM en regiones de tejido normal (preferiblemente de la CZ debido a que en esta zona hay pocos hallazgos anormales) y de áreas anormales (si las hay) tales como tumores, BPH y en dos de los casos presencia de quistes. Cuando no fue realizado alguno de los estudios, se pone un “NO” en la casilla de intensidades.

En los diferentes casos, los “aciertos” fueron establecidos bajo los siguientes criterios:

- Los aciertos respecto a tejido normal se basaron en el criterio médico.
- Debido a la variabilidad de intensidades, los aciertos en BPH también se basan en el criterio médico.
- En el caso de tumores, los contrastes compatibles son:

ACIERTOS: TUMOR		
ADC: \downarrow	T ₂ : \downarrow	D: \downarrow
DCE: P	T ₂ : \downarrow	f: \downarrow
DCE: P	T ₂ : \downarrow	D*: \uparrow

- En el caso de quistes, los contrastes compatibles son:

ACIERTOS: QUISTES	
ADC: \uparrow	D: \uparrow
T ₂ : \uparrow	f: \uparrow
T ₂ : \uparrow	D*: \downarrow

PACIENTE 1.

Cuadro 5.2: Intensidad por zona prostática, paciente 1.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*	MRE
PZ	Normal	↓	—	—	N	—	—	—	—

Cuadro 5.3: Promedios IVIM paciente 1. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.26 ± 0.23	4.89 ± 0.41	0.65 ± 0.08

Observación médica

- Ninguna zona sospechosa, secuela de prostatitis en PZ.

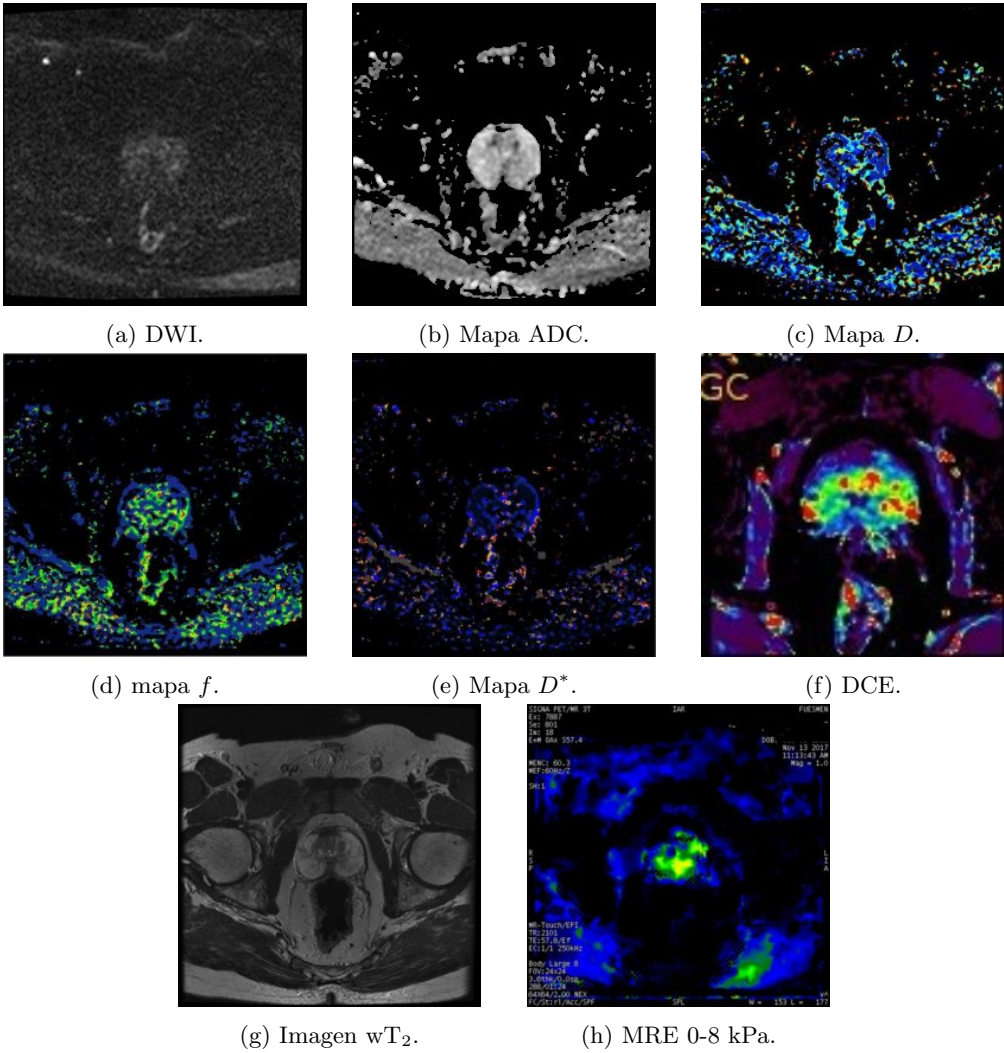


Figura 5.1: Imágenes de corte axial prostático, paciente 1.

PACIENTE 2.

Cuadro 5.4: Intensidad por zona prostática, paciente 2.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*	MRE
PZ	Anormal	↓	↑	↓	P	↓	↓	↑	N

Cuadro 5.5: Promedios IVIM paciente 2. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	0.97 ± 0.12	1.97 ± 0.19	0.80 ± 0.09

Observación médica

- Ninguna zona sospechosa, secular de prostatitis en PZ.

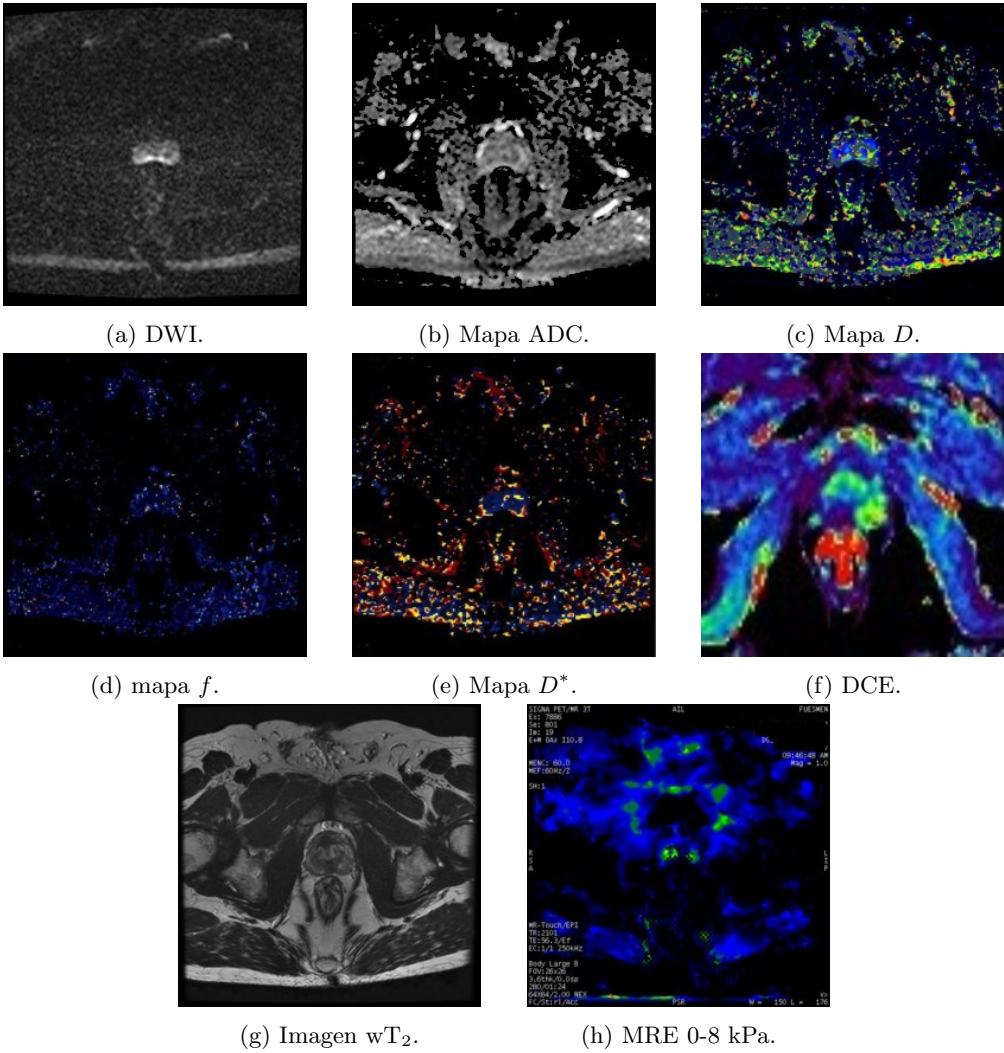


Figura 5.2: Imágenes de corte axial prostático, paciente 2.

PACIENTE 3.

Cuadro 5.6: Intensidad por zona prostática, paciente 3.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*	MRE
PZ	Anormal	↓	↑	↓	P	↓	↓	↑	P

Cuadro 5.7: Promedios IVIM paciente 3. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.68 ± 0.76	0.54 ± 0.57	0.81 ± 0.4
Tumor	0.69 ± 0.16	1.49 ± 0.03	0.91 ± 0.04

Observación médica

- Tumor en PZ derecha.

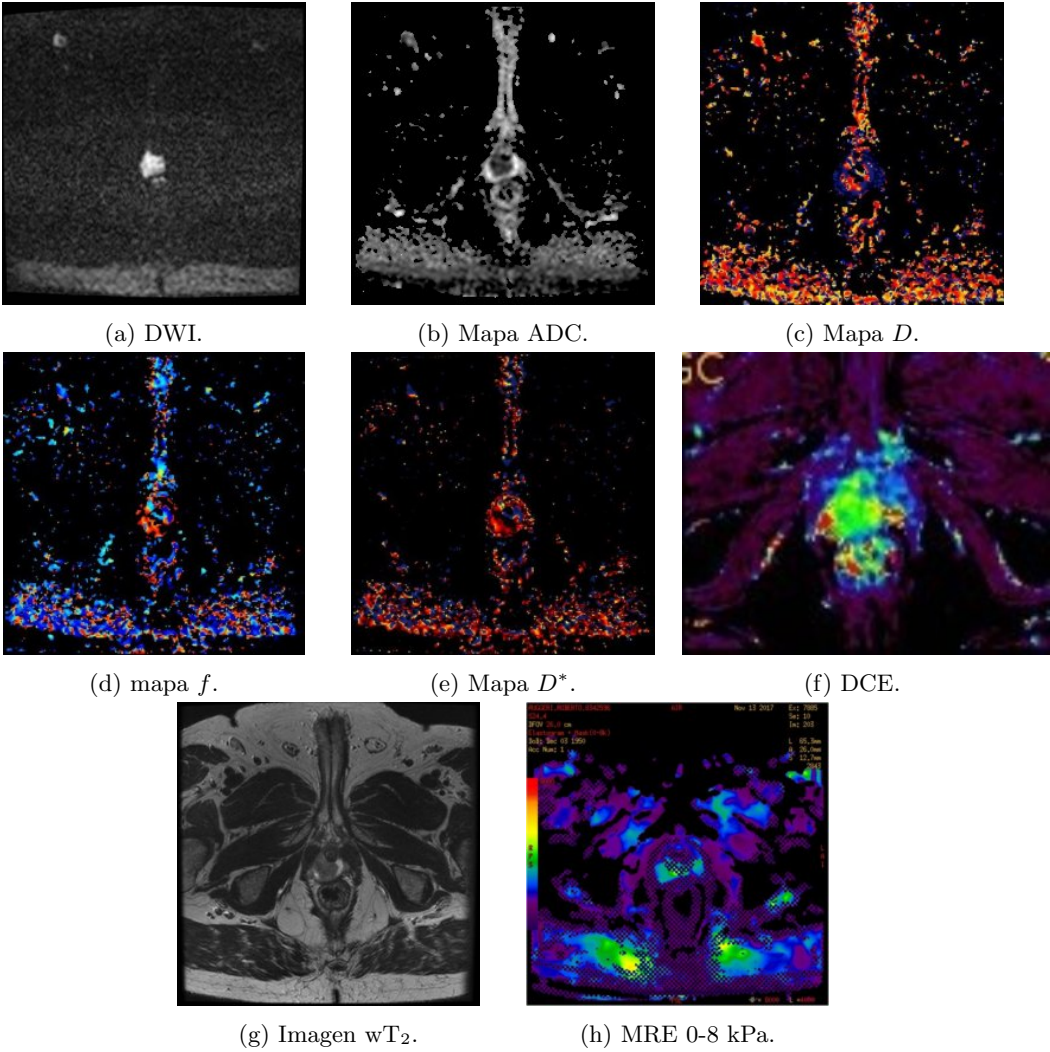


Figura 5.3: Imágenes de corte axial prostático, paciente 3.

PACIENTE 4.

Cuadro 5.8: Intensidad por zona prostática, paciente 4.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*	MRE
TZ	Anormal	↓	↑	↓	P	↓	↓	–	N

Cuadro 5.9: Promedios IVIM paciente 4. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.82 ± 0.02	6.20 ± 1.10	0.97 ± 0.04
Tumor	0.56 ± 0.05	18.89 ± 11.23	0.13 ± 0.02

Observación médica

- Próstata operada, falta parte de TZ.
- Tumor en TZ.

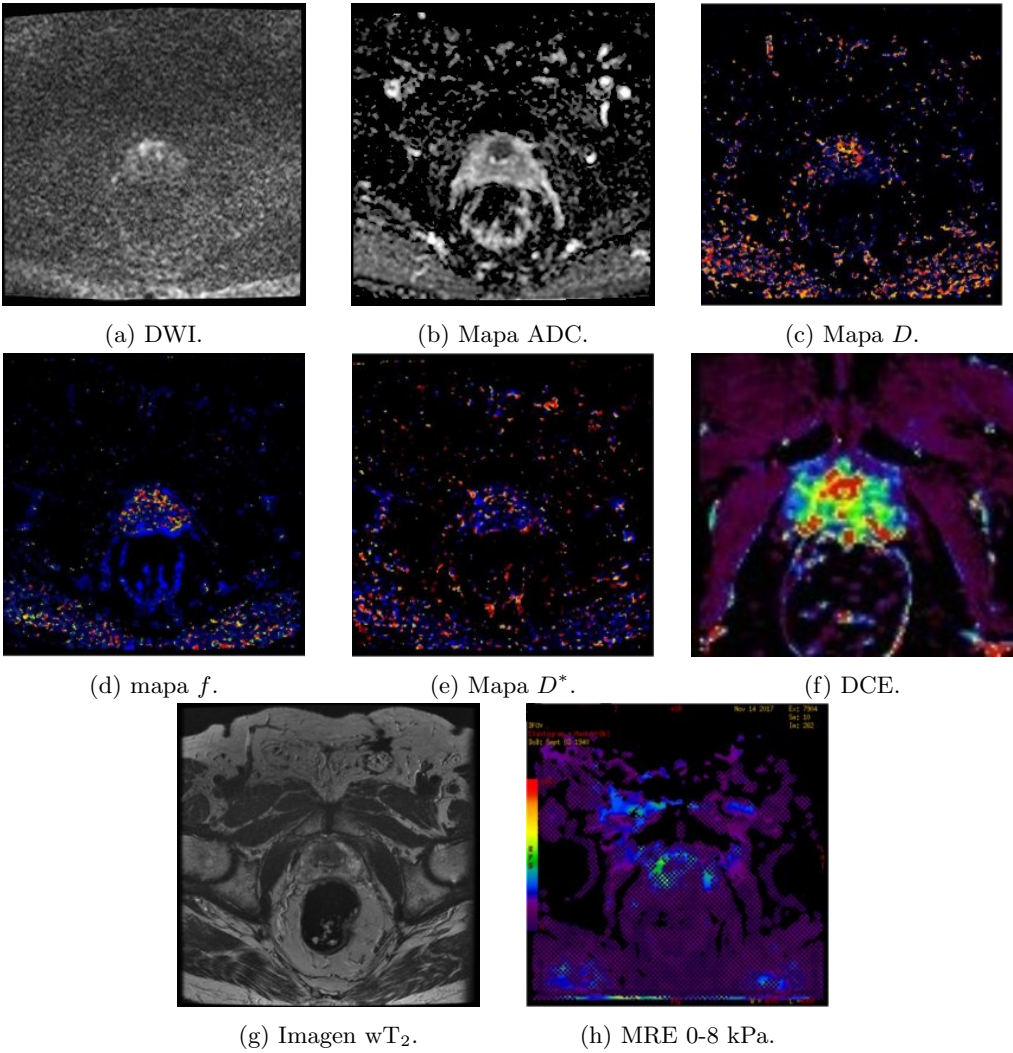


Figura 5.4: Imágenes de corte axial prostático, paciente 4.

PACIENTE 5.

Cuadro 5.10: Intensidad por zona prostática, paciente 5.

Zona	Evaluación	T ₂	DWI	ADC	DCE	D	f	D*	MRE
PZ	Anormal	↓	↑	↓	NO	↓	↓	↑	P

Cuadro 5.11: Promedios IVIM paciente 5. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.46 ± 0.01	1000 ± 481	0.29 ± 0.04
Tumor	0.67 ± 0.01	111 ± 79	0.16 ± 0.02

Observación médica

- Tumor en PZ izquierda.

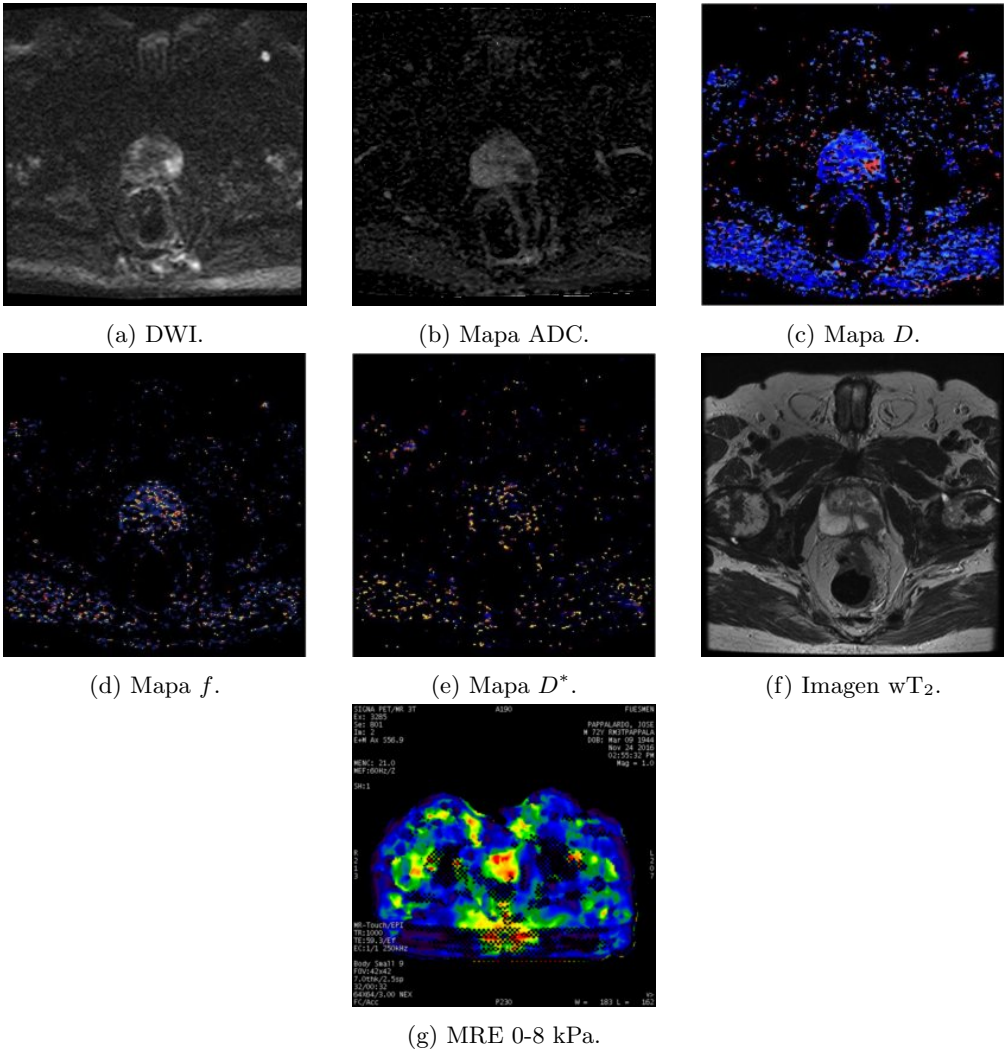


Figura 5.5: Imágenes de corte axial prostático, paciente 5.

PACIENTE 6.

Cuadro 5.12: Intensidad por zona prostática, paciente 6.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*
PZ	Anormal	↓	—	NO	N	—	↓	—

Cuadro 5.13: Promedios IVIM paciente 6. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.28 ± 0.10	12.48 ± 0.1	0.60 ± 0.6
BPH	0.49 ± 0.56	6.3 ± 1.7	0.50 ± 0.06

Observación médica

- BPH en TZ.

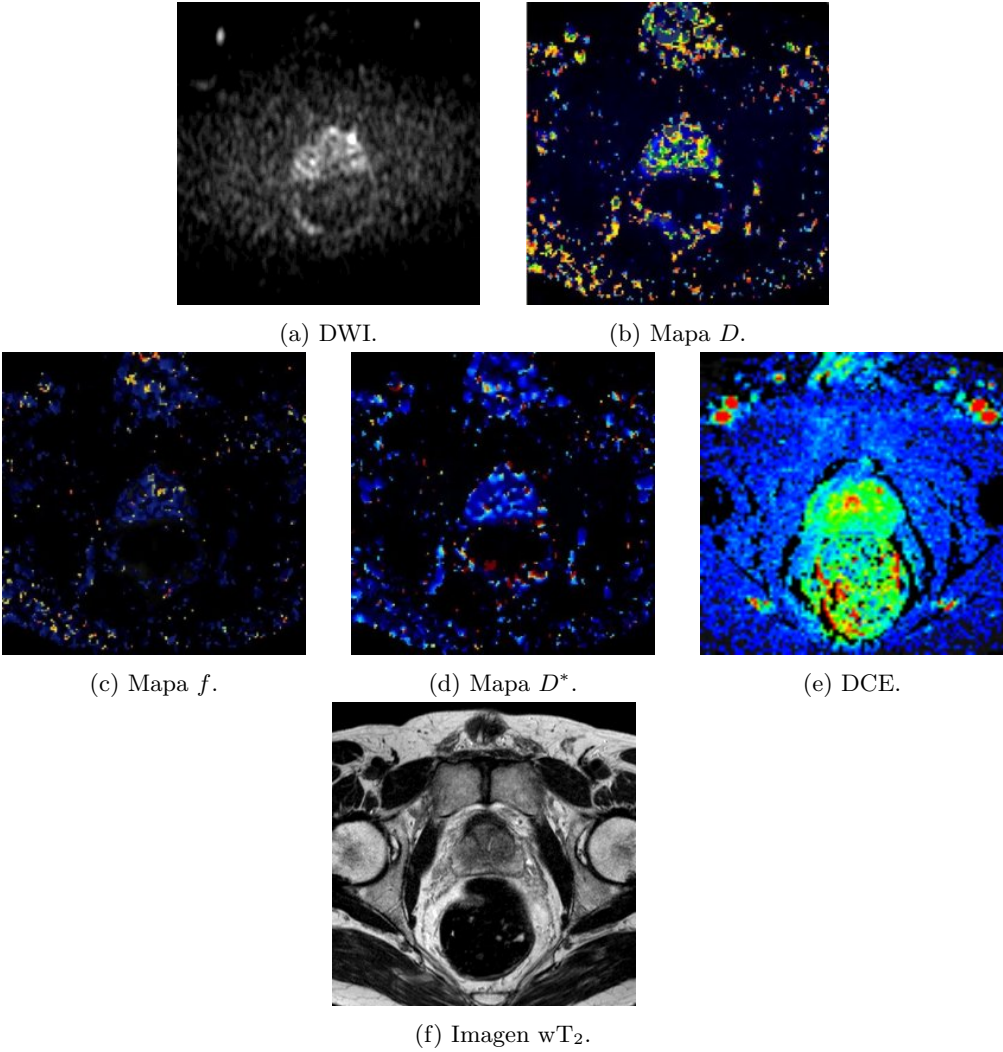


Figura 5.6: Imágenes de corte axial prostático, paciente 6.

PACIENTE 7.

Cuadro 5.14: Intensidad por zona prostática, paciente 7.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*
TZ	Normal	—	—	—	N	—	—	—

Cuadro 5.15: Promedios IVIM paciente 7. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.09 ± 0.12	2.27 ± 0.51	0.85 ± 0.43

Observación médica

- Ninguna anormalidad.

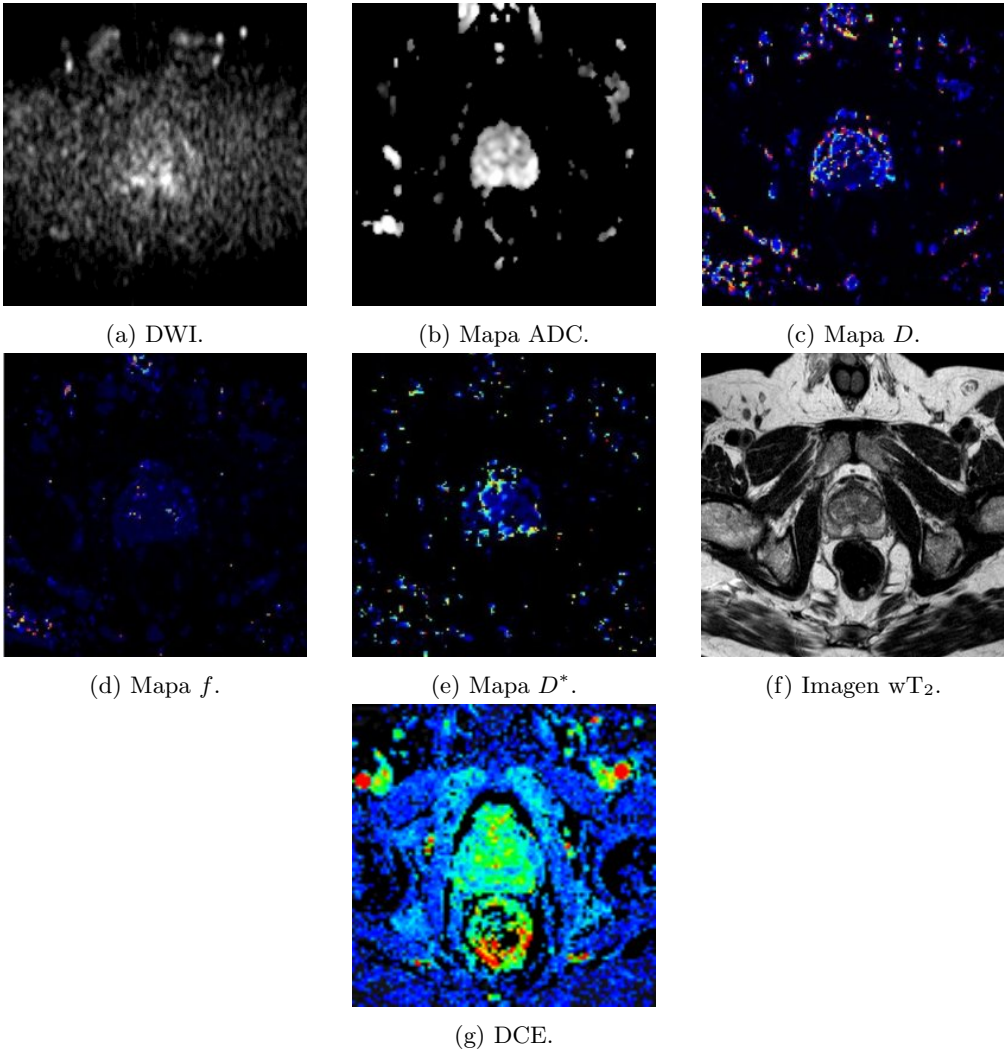


Figura 5.7: Imágenes de corte axial prostático, paciente 7.

PACIENTE 8.

Cuadro 5.16: Intensidad por zona prostática, paciente 8.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*
PZ	Anormal	↑	↓	↑	P	—	—	↑
Quiste	Anormal	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↓

Cuadro 5.17: Promedios IVIM paciente 8. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	0.94 ± 0.61	7.21 ± 0.52	0.46 ± 0.12
Quiste	2.5 ± 0.3	0.5 ± 0.8	1.00 ± 0.05

Observación médica

- Hiperplasia prostática mixta en TZ anterior derecha.
- Quiste utricular.

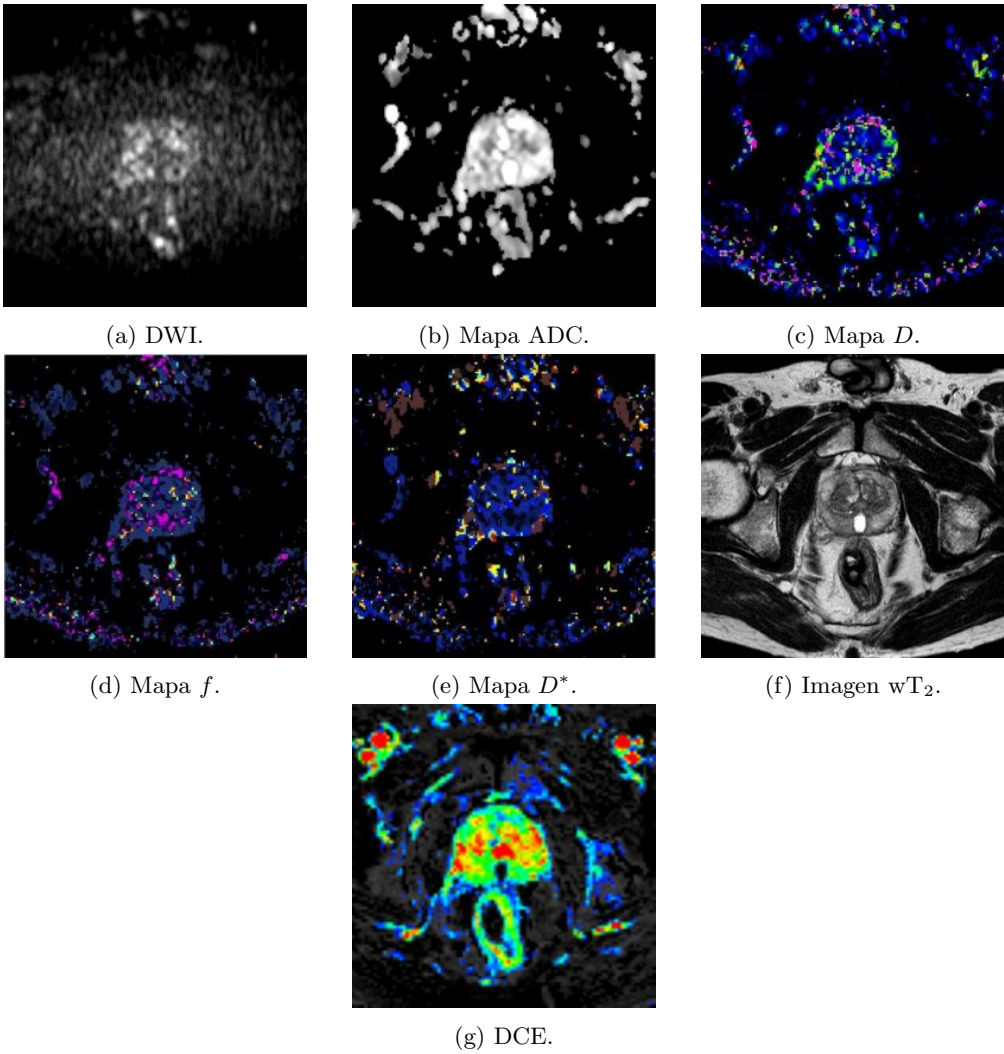


Figura 5.8: Imágenes de corte axial prostático, paciente 8.

PACIENTE 9.

Cuadro 5.18: Intensidad por zona prostática, paciente 9.

Zona	Evaluación	T ₂	DWI	ADC	DCE	D	f	D*	MRE
PZ	Anormal	↓	↓	—	N	—	—	↑	P
TZ	Anormal	↓	—	↓	P	—	—	↑	P

Cuadro 5.19: Promedios IVIM paciente 9. D y D* en ($\times 10^{-3}mm^2/s$) y f en (%)

	D	D*	f
Normal	1.17±0.25	15±5	0.67±0.06
BPH	0.73±0.05	3.8±0.9	0.32±0.15

Observación médica

- Hiperplasia prostática mixta en TZ anterior derecha.
- Bandas hipointensas seculares de prostatitis en PZ.

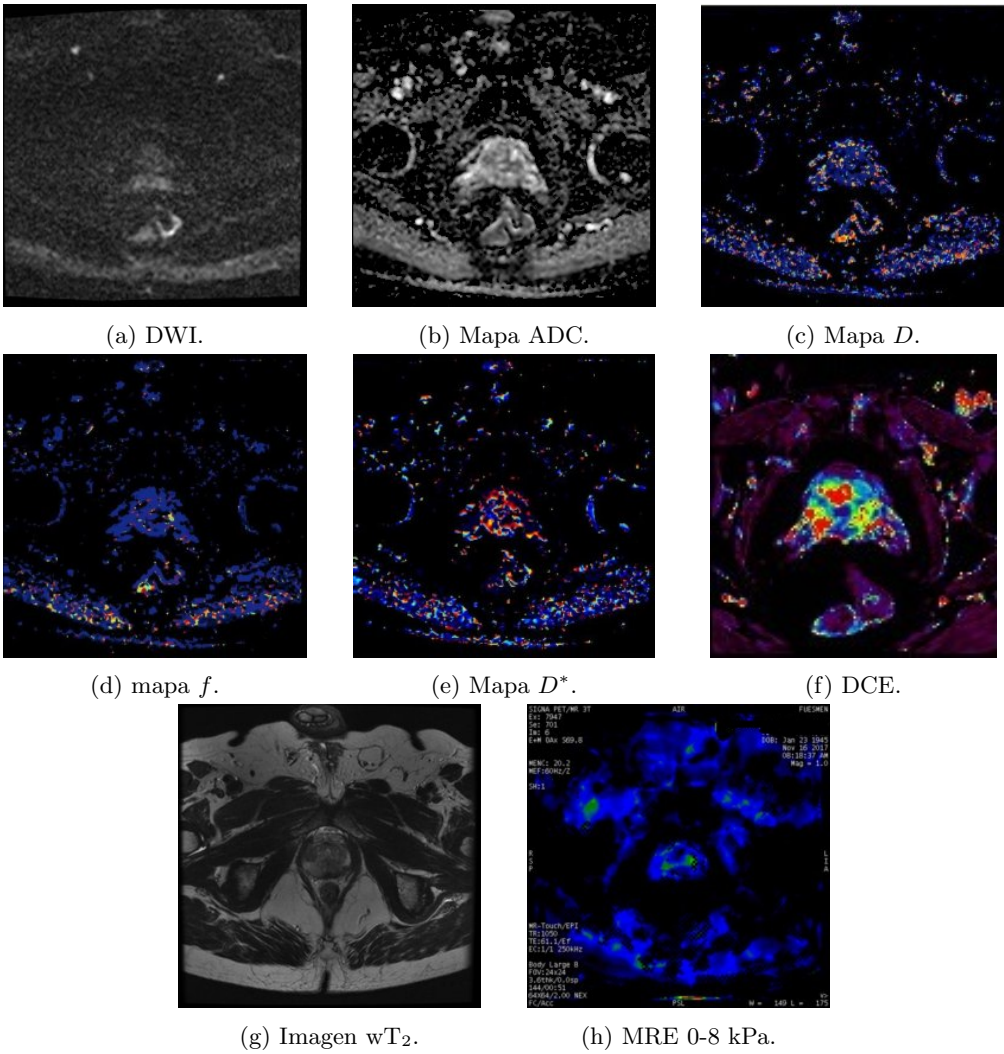


Figura 5.9: Imágenes de corte axial prostático, paciente 9.

PACIENTE 10.

Cuadro 5.20: Intensidad por zona prostática, paciente 10.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*	MRE
PZ	Anormal	↓	↓	—	N	—	—	—	P
TZ	Anormal	↓	—	↓	P	↑	↑	↑	

Cuadro 5.21: Promedios IVIM paciente 10. D y D^* en $(\times 10^{-3} mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.1 ± 0.4	3.3 ± 0.4	0.46 ± 0.2
BPH	4.4 ± 0.4	2.0 ± 0.1	1.0 ± 0.3

Observación médica

- Hiperplasia prostática en TZ.
- Bandas hipointensas seculares de prostatitis en PZ.

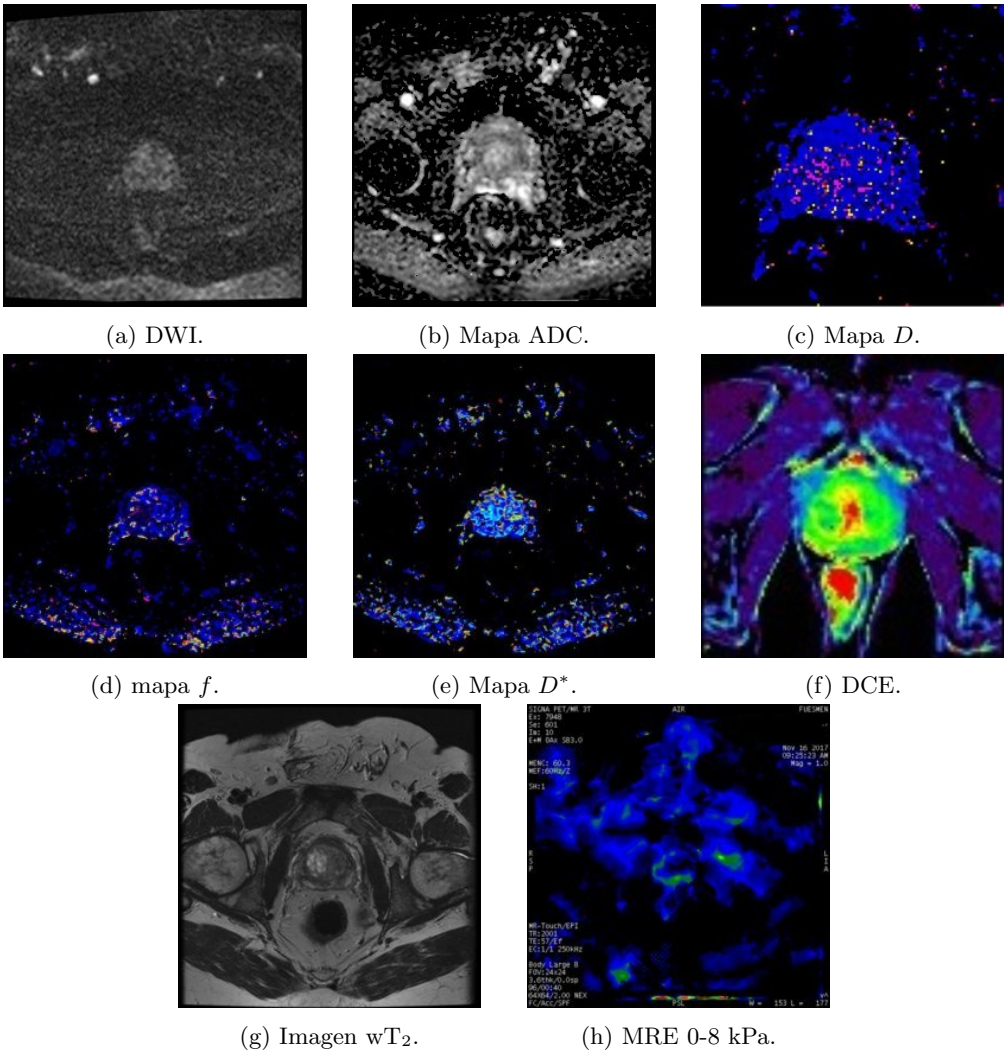


Figura 5.10: Imágenes de corte axial prostático, paciente 10.

PACIENTE 11.

Cuadro 5.22: Intensidad por zona prostática, paciente 11.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*
TZ	Anormal	—	—	—	P	—	↓	↑
Quiste	Anormal	↑	—	—	↑	↑	—	↓

Cuadro 5.23: Promedios IVIM paciente 8. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.12 ± 0.34	5.2 ± 1.2	0.43 ± 0.14
Quiste	2.5 ± 0.5	0.002 ± 0.004	0.94 ± 0.08
BPH	2.5 ± 0.3	0.5 ± 0.8	1.00 ± 0.05

Observación médica

- BPH en TZ.
- Quiste en TZ.

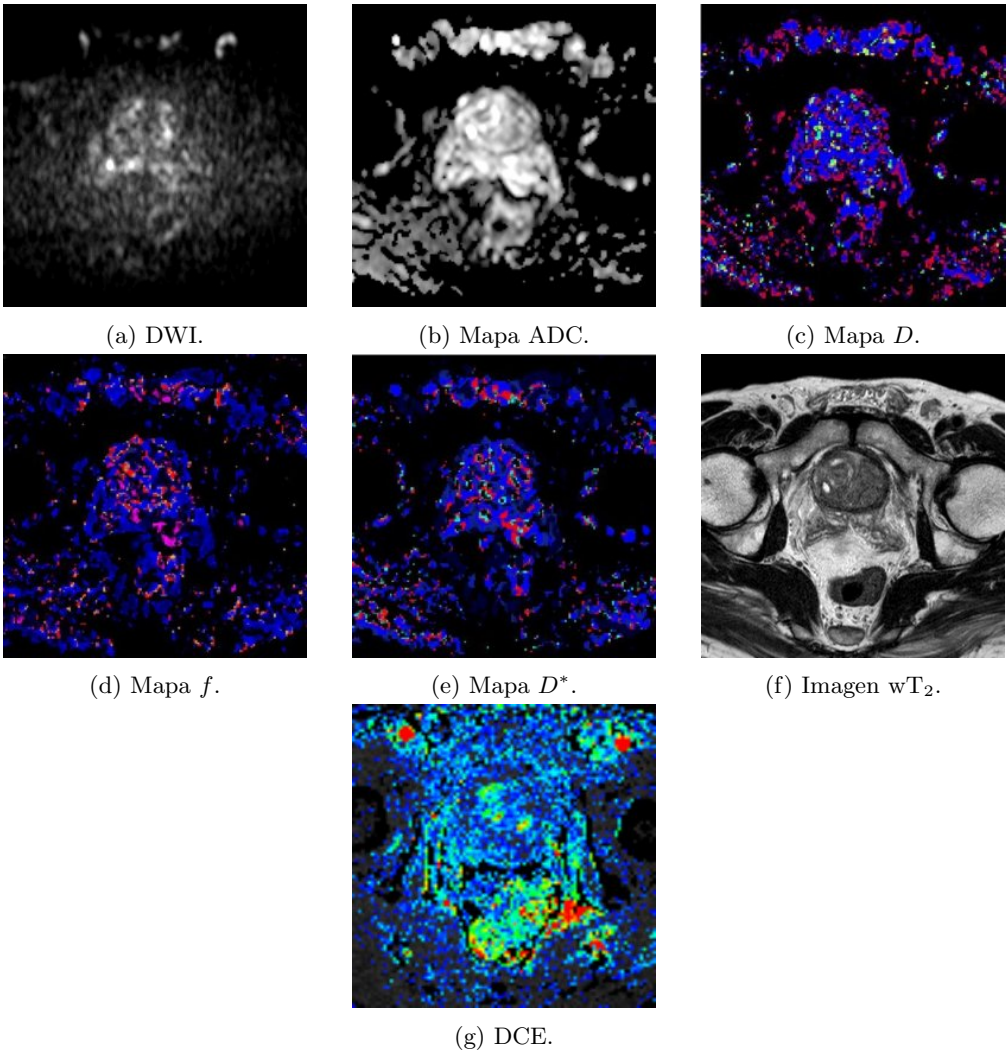


Figura 5.11: Imágenes de corte axial prostático, paciente 11.

PACIENTE 12.

Cuadro 5.24: Intensidad por zona prostática, paciente 12.

Zona	Evaluación	T_2	DWI	ADC	DCE	D	f	D^*	MRE
TZ	Anormal	↓	↑	↓	P	↓	↓	–	P

Cuadro 5.25: Promedios IVIM paciente 12. D y D^* en $(\times 10^{-3}mm^2/s)$ y f en (%)

	D	D^*	f
Normal	1.70 ± 0.05	2.5 ± 2.1	0.38 ± 0.09
Tumor	0.55 ± 0.22	6.1 ± 4.3	0.19 ± 0.08

Observación médica

- Tumor en TZ derecha.

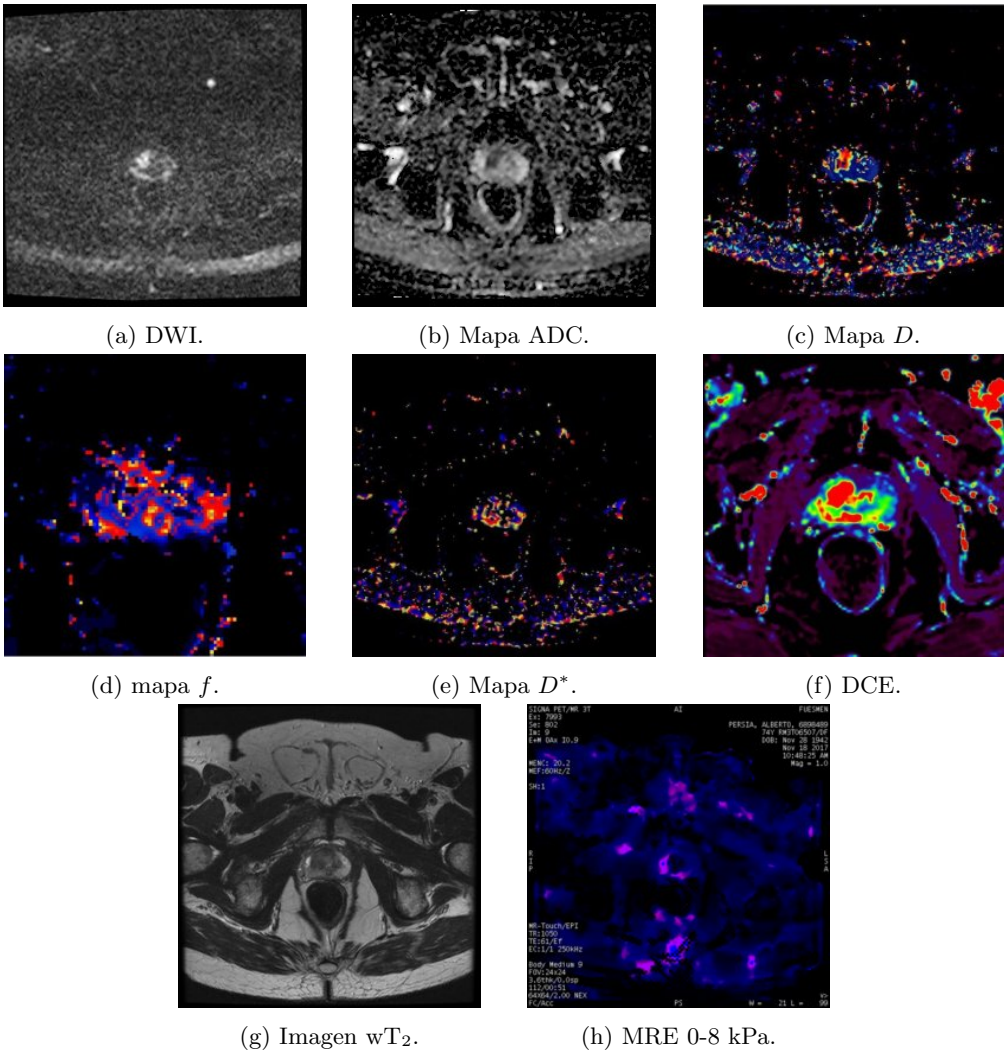


Figura 5.12: Imágenes de corte axial prostático, paciente 12.

El valor de las intensidades de puntos de los diferentes tejidos analizados en función del valor de b para los sujetos 3, 4, 8 y 12 se muestran a continuación,

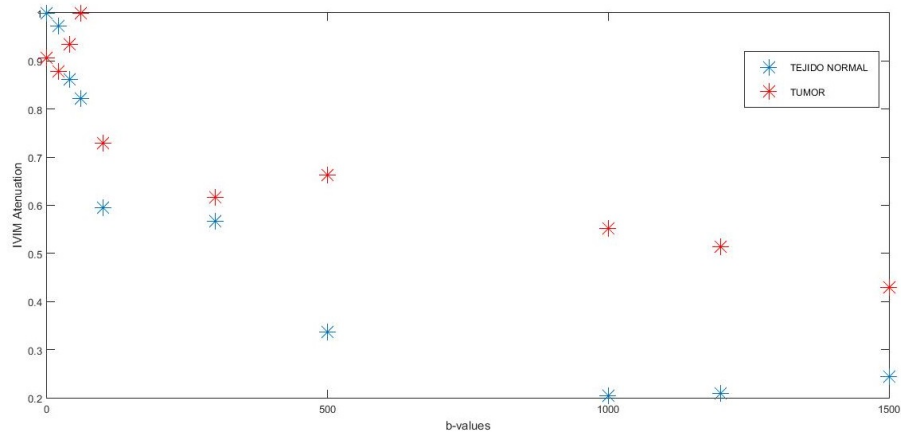


Figura 5.13: Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 3.

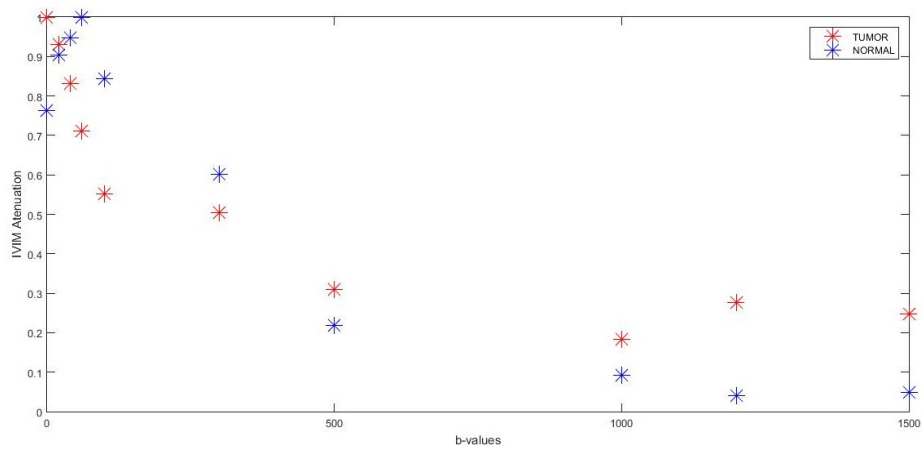


Figura 5.14: Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 4.

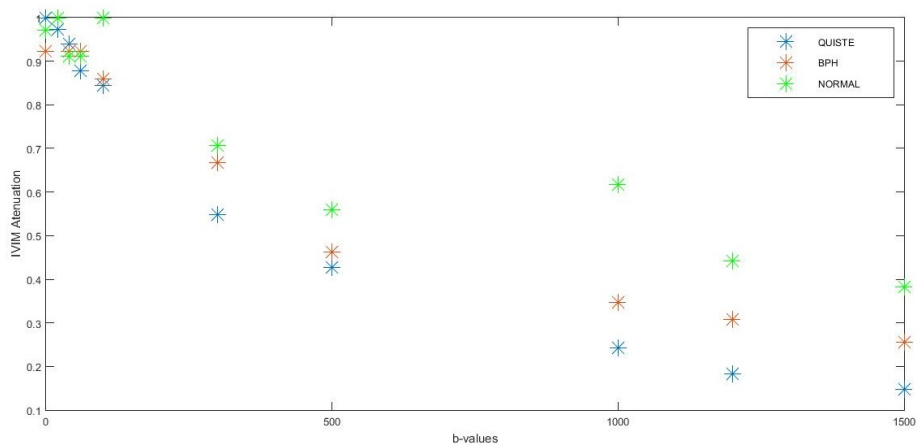


Figura 5.15: Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 8.

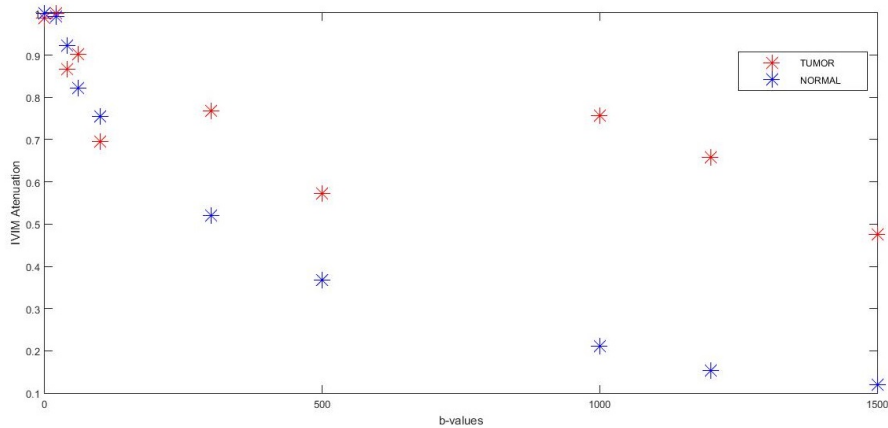


Figura 5.16: Atenuación IVIM vs b para diferentes tejidos, paciente 12.

El siguiente análisis estadístico se basa en matrices de confusión que comparan los aciertos obtenidos con la técnica IVIM complementada con MRE en comparación con los resultados de las mpMRI. La diagonal principal representa el porcentaje de aciertos en la identificación de los distintos tipos de tejido, ya sea normal o patológico y los porcentajes fuera de la diagonal principal indican las confusiones tenidas en el estudio.

$D + MRE$		mpMRI			
		NORMAL	TUMOR	BPH	QUISTES
PREDICHOS	NORMAL	83 %	12 %	5 %	0 %
	TUMOR	0 %	100 %	0 %	0 %
	BPH	60 %	0 %	40 %	0 %
	QUISTES	5 %	0 %	0 %	95 %

Cuadro 5.26: Matriz de confusión de los valores de D predichos con el modelo IVIM comparados con los mpMRI.

$f + MRE$		mpMRI			
		NORMAL	TUMOR	BPH	QUISTES
PREDICHOS	NORMAL	50 %	25 %	20 %	5 %
	TUMOR	30 %	70 %	0 %	0 %
	BPH	40 %	0 %	60 %	0 %
	QUISTES	5 %	0 %	0 %	95 %

Cuadro 5.27: Matriz de confusión de los valores de f predichos con el modelo IVIM comparados con los mpMRI.

		mpMRI			
$D^* + \text{MRE}$		NORMAL	TUMOR	BPH	QUISTES
PREDICHOS	NORMAL	58 %	40 %	2 %	0 %
	TUMOR	50 %	50 %	0 %	0 %
	BPH	60 %	0 %	40 %	0 %
	QUISTES	20 %	0 %	0 %	80 %

Cuadro 5.28: Matriz de confusión de los valores de D^* predichos con el modelo IVIM comparados con los mpMRI.

En todos los casos, los mapas IVIM fueron multiplicados punto a punto por una mascara que contenía únicamente coeficientes de determinación por encima de un umbral que correspondía al mínimo valor de R^2 en la región de la próstata, de tal forma que suprimiese las regiones con valores por debajo de éste umbral. Los umbrales para cada paciente se muestran en la gráfica 5.17

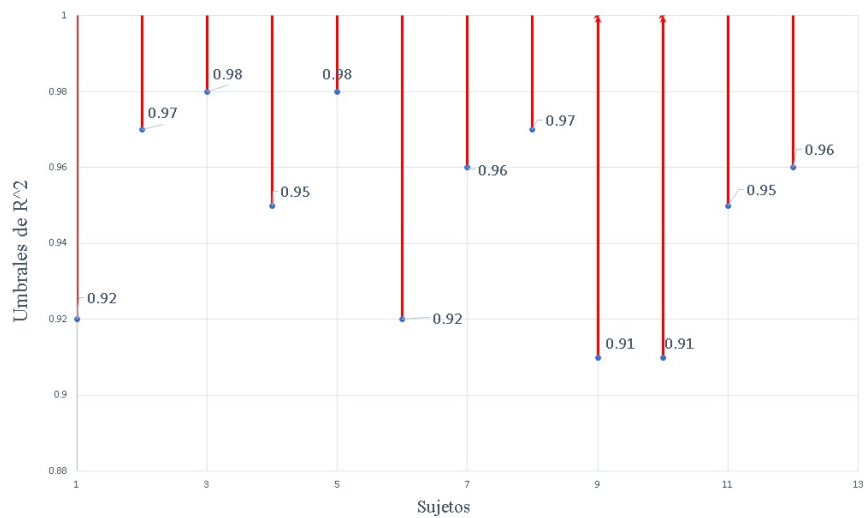


Figura 5.17: Umbrales de R^2 de los sujetos de estudio.

Capítulo 6

Conclusiones

La técnica IVIM resulta de mucho interés en el campo de la MRI y a pesar de que aún no ha sido explorada en su totalidad, está generando resultados prometedores y es muy posible que en un futuro no lejano pueda ser incluida junto a la MRE en los protocolos mpMRI de próstata.

En el presente trabajo se observó que el punto clave para obtener buenas imágenes IVIM se centra en el análisis previo del tipo de tejido a estudiar y con base a esto, la selección los valores de b adecuados; con los valores de b utilizados en este estudio y con ayuda de las MRE se logró identificar en la mayoría de los casos: tejidos tumorales, presencia de BPH y presencia de quistes; la prostatitis no logró ser diferenciada pero hay que aclarar que tampoco es diferenciada utilizando DWI/ADC.

La inclusión de la modalidad MRE permitió analizar a los tejidos prostáticos de acuerdo a su rigidez, siendo una alternativa independiente de las técnicas convencionales MRI. Se resalta que sus mapas de presión presentaron una sensibilidad del 100 % en la identificación de tumores, sin embargo, al incluir otras patologías, en 5 de los 12 casos (42 %), la MRE logró diferenciar entre regiones normales y anormales. La variabilidad en los resultados y la baja precisión de las MRE se debieron a que al ser una técnica nueva, se ensayaron diferentes FOV y suponiendo que al disminuirlo aumentaría la resolución espacial, en la mayoría de las pruebas se hicieron con campos de visión pequeños; pero de acuerdo a los resultados se concluye que los FOV grandes generan mejor diferenciación anatómica y tisular. Además, los procesamiento MRE requieren de mucho tiempo y del personal técnico, físico y médico idóneo, por estas razones se dificultaba la repetición de los estudios.

Los mapas D presentaron la mayor sensibilidad del estudio IVIM y de acuerdo a las matrices de confusión, teniendo un acierto del 100 % en la identificación de tumores y un porcentaje aceptable del (83 %) en identificar al tejido normal. El número de aciertos en el caso del BPH fue del 40 % lo cual indica que el modelo confunde en 60 % de los casos al tejido normal como BPH. La identificación de quistes tuvo un alto grado de aciertos (95 %), concluyendo así, que la técnica IVIM es efectiva para diferenciar este tipo de anomalías. Haciendo una comparación directa de los mapas D y ADC se observó que en los casos que hubo presencia de nódulos tumorales, los mapas D marcaban mejor la lesión.

En el caso de los mapas f , el acierto en la identificación de nódulos tumorales se redujo en comparación a los D , logrando un 70 % y un 50 % en la identificación de tejido normal. Los aciertos relacionados a BPH fueron bajos lo que implicaría el ajuste futuro de los parámetros IVIM para mejorar los resultados.

Se debe tener en cuenta que comparar directamente mapas f y DCE no es del todo correcto porque estas dos técnicas miden la perfusión basados de la totalidad de los estudios, teniendo presente como se mencionó en la parte teórica, que las dos técnicas intentan medir lo mismo pero se basan en diferentes principios. La identificación de quistes por medio mapas f mostró un excelente grado de acierto (95 %).

De los tres mapas IVIM, los D^* fueron los que menor aciertos tuvieron y en solo 2 de los 4 casos de nódulos tumorales (50 %), lograron aproximarse a las DCE. Los bajos grados de acierto de este tipo de mapas permiten concluir que los mapas f son los que mejor se aproximan en describir la microcirculación por los capilares en el modelo IVIM.

La experiencia en este trabajo permite concluir que debido a los largos tiempos que requiere el posprocesamiento IVIM y la MRE, en trabajos futuros se debería modificar el mecanismo de almacenamiento de los datos y el manejo de las variables, todo a favor de reducir los tiempos de obtención de los mapas pero sin disminuir la calidad en los resultados.

Agradecimientos

Principalmente a Dios y a mi familia por apoyarme en todo momento, a mis padres Ana y Nolberto por sus consejos e incondicional cariño, a Tathiana y Jhon andrés por estar pendientes de mi bienestar y por ser el motor de mi vida.

Un agradecimiento muy especial a Daniel, Sebastián, Federico y Alberto por compartirme de sus conocimientos, por su compromiso y permanente colaboración. Agradezco a la Fundación Escuela de Medicina Nuclear y al Instituto Balseiro por ser las instituciones que me formaron. Al personal, directivos, técnicos médicos de la FUESMEN. A los doctores Andrés y Maximiliano por su compromiso y entera disposición, a los técnicos(as) Erica, Jesica Veronica, Bruno, Carlos, Rocío por brindarme su amistad, tiempo y conocimientos. A Todas las personas del instituto Balseiro que hicieron parte de esta grata experiencia académica. Por último pero no menos importante a mis compañeros de Maestría de quienes aprendí demasiado y nunca olvidaré el cariño que me brindaron haciéndome sentir como si estuviera en casa, siempre los llevaré en mi corazón.

Índice alfabético

ADC, [22](#), [34](#), [35](#), [40](#), [41](#)

BPH, [30–32](#), [42](#)

Browniano, [22](#), [34](#)

CA, [45](#)

CZ, [31](#), [32](#)

DCE, [27](#), [28](#), [34](#)

DWI, [22](#), [26](#), [34](#), [48](#)

fracción, [39](#)

 perfusión, [40](#)

GRE, [20](#), [23](#), [39](#)

imán, [16](#)

IVIM, [27](#), [40](#), [41](#), [45](#), [48](#)

Larmor, [11](#)

magnetización, [11](#), [15](#), [20](#)

 longitudinal, [11](#), [15](#), [20](#)

 transversal, [14](#), [20](#)

pCA, [32–34](#)

perfusión, [27](#), [28](#), [35](#), [39](#), [40](#)

PZ, [31](#), [32](#), [34](#), [42](#)

SE-EPI, [39](#)

secuencia, [9](#), [24](#), [27](#), [34](#), [35](#), [40](#)

 GRE, [24](#)

 SE, [24](#)

 SE EPI, [48](#)

 ultrarápidas, [21](#)

STEs, [24](#)

tiempo de relajación

 longitudinal (T_1), [14](#)

TZ, [31](#), [32](#), [35](#)

Zeeman, [10](#)

Abreviaciones

α	Ángulo generado al vector magnetización a acusa del pulso RF.
γ	Razón giromagnética.
Γ_p	Ancho de banda de frecuencias que excita el RF.
\hbar	Constante de Planck reducida.
κ_B	Constante de Boltzmann.
ω_0	Frecuencia de Larmor.
ρ_0	Densidad protónica.
τ_p	Duración de la RF.
Θ	Temperatura absoluta.
Ξ'	Sistema de referencia móvil.
J	Momento angular total.
L	Momento orbital total.
M	Magnetización.
m_l	El número cuántico azimutal es un número cuántico de un orbital atómico que determina su momento angular orbital y describe la forma del orbital.
m_s	número cuántico espín magnético indica el sentido de rotación del protón alrededor de su propio eje
S	Espín total.
T_1	Tiempo de relajación longitudinal o espín-red.
T_2	Tiempo de relajación transversal o espín-espín.
T_2^*	Tiempo de relajación espín-espín sin corrección de inhomogeneidades del campo magnético principal.
A	Atenuación de la señal.
ADC	Aparent Diffusion Coefficient
AS	Estroma fibromuscular anterior.

- b Factor de gradientes de difusión.
- BPH Benign Prostate hyperplasia.
- CHONPS Hace referencia a los elementos carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre.
- CNR Contrast to Noise Ratio.
- CZ Zona central.
- D Coeficiente de difusión.
- DCE Dynamic Contrast Enhanced.
- DWI Diffusion Weighted Image
- MRE Elastografía por Resonancia Magnética.
- FID Free Induction Decay.
- GRE Gradient Recalled Echo.
- IVIM Intra-Voxel Incoherent Motion.
- LiCl formula química del Cloruro de Litio.
- MRI Magnetic Resonance Images.
- NMR Nuclear Magnetic Resonance.
- PSA Antígeno Prostático específico.
- PZ Zona periférica.
- RF Radiación electromagnética asociada al espectro de las radiofrecuencias.
- ROI Region Of Interest
- SE Spin Echo.
- SNR Signal to Noise Ratio.
- SSFP Steady State Free Precession.
- T_E Tiempo de Eco.
- T_R Tiempo de repetición.
- TZ Zona de transición.